

Experimentelle Untersuchungen zur chronischen
Strahlenschädigung des Herzens

Susanne Lauk

Diss.
München
1904

Aus dem Strahlenbiologischen Institut
der Universität München

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR CHRONISCHEN
STRALENSCHÄDIGUNG DES HERZENS

(Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. G. Riethmüller)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der LudwigMaximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Lauk
aus München

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K.R. Trott
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1984

Für Caroline Spellenberg

1.	Einleitung	1
2.	Die Geschichte der Familie	2
3.	Die Geschichte der Stadt	3
4.	Die Geschichte der Kirche	4
5.	Die Geschichte der Schule	5
6.	Die Geschichte der Gemeinde	6
7.	Die Geschichte der Verwaltung	7
8.	Die Geschichte der Wirtschaft	8
9.	Die Geschichte der Kultur	9
10.	Die Geschichte der Natur	10
11.	Die Geschichte der Politik	11
12.	Die Geschichte der Religion	12
13.	Die Geschichte der Wissenschaft	13
14.	Die Geschichte der Kunst	14
15.	Die Geschichte der Literatur	15
16.	Die Geschichte der Musik	16
17.	Die Geschichte der Malerei	17
18.	Die Geschichte der Architektur	18
19.	Die Geschichte der Gartenkunst	19
20.	Die Geschichte der Landschaftsarchitektur	20
21.	Die Geschichte der Stadtplanung	21
22.	Die Geschichte der Verkehrsplanung	22
23.	Die Geschichte der Umweltpolitik	23
24.	Die Geschichte der Energiepolitik	24
25.	Die Geschichte der Sozialpolitik	25
26.	Die Geschichte der Gesundheitspolitik	26
27.	Die Geschichte der Bildungspolitik	27
28.	Die Geschichte der Arbeitsmarktpolitik	28
29.	Die Geschichte der Familienpolitik	29
30.	Die Geschichte der Jugendpolitik	30
31.	Die Geschichte der Altenpolitik	31
32.	Die Geschichte der Behindertenpolitik	32
33.	Die Geschichte der Migrationspolitik	33
34.	Die Geschichte der Antidiskriminierungspolitik	34
35.	Die Geschichte der Gleichstellungspolitik	35
36.	Die Geschichte der Geschlechterpolitik	36
37.	Die Geschichte der Sexualpolitik	37
38.	Die Geschichte der Drogenpolitik	38
39.	Die Geschichte der Suchtpolitik	39
40.	Die Geschichte der Kriminalpolitik	40
41.	Die Geschichte der Justizpolitik	41
42.	Die Geschichte der Strafrechtspolitik	42
43.	Die Geschichte der Jugendstrafrechtspolitik	43
44.	Die Geschichte der Jugendkriminalpolitik	44
45.	Die Geschichte der Jugenddelinquenzpolitik	45
46.	Die Geschichte der Jugendkulturschutzpolitik	46
47.	Die Geschichte der Jugendberufshilfe	47
48.	Die Geschichte der Jugendberufshilfen	48
49.	Die Geschichte der Jugendberufshilfen	49
50.	Die Geschichte der Jugendberufshilfen	50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0020

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	3
2.1 Versuchstiere	3
2.2 Strahlenquelle	3
2.3 Versuchsaufbau	4
2.4 Versuchsdurchführung	6
2.4.1 Narkose	6
2.4.2 Lage der Ratte	7
2.4.3 Bestrahlungsplanung und Feldkontroll- aufnahmen	8
2.4.3.1 Röntgenaufnahme des Thorax	8
2.4.3.2 Wahl des Bestrahlungsfeldes	10
2.4.3.3 Einstellung der Blenden	10
2.4.3.4 Feldkontrollaufnahmen	12
2.4.3.5 Fehler bei Einstellung des Strahlen- feldes	12
2.4.4 Dosimetrie	14
2.4.5 Begründung für die Wahl des Strahlen- gangs	15
2.4.5.1 Anatomie: Lage des Rattenherzens	15
2.4.5.2 Anatomie: Lage der anderen Thorax- organe	17
2.4.5.3 Der bestrahlte Anteil der Lunge	20
2.5 Tabelle der durchgeführten Experimente	22
2.6 Methoden zur Feststellung des Bestrah- lungseffektes	23
2.6.1 Beobachtung der Tiere	23
2.6.2 Definition des Endpunkts	23
2.6.3 Sektion	23

2.6.4	Röntgenbilder des Thorax	24
2.6.5	Bestimmung der Kreatin-Kinase	25
2.6.6	Histologie	26
2.6.6.1	Anfertigung der histologischen Präparate	26
2.6.6.2	Beurteilungskriterien der histologi- schen Präparate des Herzens	27
3.	<u>Ergebnisse</u>	30
3.1	Klinische Beobachtung	30
3.2	Überlebensraten	31
3.3	Hautreaktion	33
3.4	Sektionsbefunde	36
3.4.1	Sektionsbefunde bei Tieren, die präfi- nal abgetötet wurden (Gruppen 1-4 und 7, dh. 20, 30, 35, 40 Gy)	36
3.4.2	Sektionsbefunde der Gruppe 5 und 6 (10 und 15 Gy)	40
3.4.3	Sektionsbefunde der Gruppe 8-10 (25 und 35 Gy)	40
3.5	Gewichtskontrolle, Gruppe 1-4 (20, 30, 35, 40 Gy) und 11 (Kontrollgruppe)	41
3.6	Röntgenaufnahme des Thorax	41
3.6.1	Röntgenbefunde der Gruppen 5-7 (10, 15 und 20 Gy)	48
3.6.2	Röntgenbefunde der Gruppen 8-10 (25 und 35 Gy)	50
3.7	Ergebnisse der Kreatin-Kinase Bestimmung	50
3.8	Histologische Befunde am Herzen	53
3.8.1	Epikard	53
3.8.2	Myokard	57
3.8.2.1	Beschreibung der Veränderungen	57

3.8.2.2	Ausdehnung der Veränderungen	63
3.8.2.3	Lokalisation	68
3.8.2.4	Semiquantitative Auswertung der histo- logischen Befunde	73
3.9	Gefäße	76
3.9.1	Große und mittlere Gefäße	76
3.9.2	Kleine Gefäße	76
3.9.3	Kapillardichte	80
3.9.4	Zusammenhang zwischen der Kapillar- dichte und dem Ausmaß des Herzmus- kelschadens	81
3.9.5	Zusammenhang zwischen Kapillardichte und Überlebenszeit	81
3.10	Lunge	85
3.10.1	Befunde der präfinal abgetöteten Tiere, Gruppen 1-7 (10-40 Gy)	85
3.10.2	Befunde der Gruppen 8 und 9 (25 Gy)	87
3.10.3	Befunde der Gruppe 10 (35 Gy)	87
3.11	Leber	89
4.	<u>Diskussion</u>	91
4.1	Methode	91
4.2	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	94
4.3	Klinik der Strahlenschädigung des Herzens	99
4.4	Pathologie und Histologie der Strah- lenfolgen bei am Herz bestrahlten Patienten	118
4.5	Experimentelle Arbeiten	119
4.6	Vergleich der Ergebnisse von Fajardo und Stewart mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit	124

5.	<u>Zusammenfassung</u>	131
----	------------------------	-----

6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	132
----	-----------------------------	-----

1. EINLEITUNG

1897, zwei Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen war deren Wirkung auf das Herz Gegenstand erster Versuche von Sabrazes und Riviére (46). Sie registrierten die Schlagfrequenz von Froschherzen nach Röntgenbestrahlung, ohne allerdings eine Änderung feststellen zu können.

Im Mittelpunkt der in der Folgezeit zu dieser Frage durchgeführten Tierversuche stand die pathologische und histologische Untersuchung. Die Konzeption sowie die Ergebnisse dieser Versuche waren allerdings ganz verschieden: So wählten Warthin et al. (55) eine Bestrahlungsdosis von ca. 660 R und eine Beobachtungszeit von bis zu 60 Tagen. Unter diesen Voraussetzungen konnte keine Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Herz festgestellt werden. Leach et al. (30, 31) dagegen beobachteten ihre Tiere bis zu einem Jahr nach der Bestrahlung, konnten aber dennoch erst ab einer Dosis von mindestens 10000 R histologische Veränderungen des Myokards feststellen.

Hartmann et al. (21) beschreiben schon 30 Tage nach Bestrahlung mit sehr hoher Dosis schwere klinische und histologisch nachweisbare Schäden des Herzens. Diese ausgewählten Beispiele zeigen, daß aus den früheren experimentellen Arbeiten kein einheitliches Bild gewonnen werden kann.

Auch die ersten klinischen Arbeiten sind widersprüchlich: Einerseits berichteten Schweizer (44) und Faust (16) von einzelnen Patienten, die nach der Bestrahlung eines Mediastinaltumors eine schwere, letal verlaufende Herzkrankheit entwickelten.

Andererseits wurde von 1924 bis 1960 in mehreren größeren Studien (5, 6, 9, 24, 54) an Patienten, bei denen Teile des Herzens im Rahmen der Strahlentherapie von Mediastinal- oder Brustwandtumoren bestrahlt worden war, kein Anhalt für eine strahlenbedingte Herzerkrankung gefunden.

Ab 1967 gelang es Fajardo und Stewart in systematischen experimentellen und klinischen Arbeiten, eine Schädigung des Herzens nach Bestrahlung an Patienten und Kaninchen nachzuweisen.

Schwerpunkt der experimentellen Arbeiten war dabei die Beschreibung der pathologischen und histologischen Veränderungen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist dagegen die Entwicklung eines Tiermodells für die strahlenbedingte Erkrankung des Herzens, das für die Quantifizierung des Unterschieds verschiedener klinischer Behandlungsmethoden (wie unterschiedlich fraktionierter Bestrahlung oder einer mit Cytostatika kombinierte Therapie) geeignet ist. Zu diesem Zweck müssen die verwendeten Versuchstiere möglichst homogen sein; ingezüchtete Ratten sind besser geeignet als Kaninchen, wie sie Fajardo und Stewart verwendet haben. Außerdem müssen zur Beschreibung der Erkrankung Kriterien gefunden werden, die sowohl quantifizierbar als auch klinisch relevant sind.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 VERSUCHSTIERE

Alle Experimente wurden mit weiblichen Wistarratten durchgeführt. Die makroskopische und mikroskopische Anatomie des Rattenherzens entspricht weitgehend der des Menschen.

Die Tiere wurden im Alter von 5-8 Monaten bestrahlt und wogen zu diesem Zeitpunkt zwischen 200 und 300 g.

Die Tiere wurden in den Tierställen der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg in Makrolonkäfigen gehalten.

Jedem Tier stand ein Raum von $0,005 \text{ m}^2$ zur Verfügung: es wurde Ratten-Mäuse Standard Futter und Trinkwasser ad libitum gegeben. Vor der Bestrahlung wurde jedes Tier mit einer Ohrmarkierung versehen.

2.2 STRAHLENQUELLE

Die Bestrahlungen wurden mit einer MÜLLER MG 300 Röntgenröhre bei einer Spannung von 300 KV und einem Kathodenstrom von 9 mA durchgeführt. Im Gerät selbst befand sich ein Filter, der 0,9 mm Al entspricht, zur Bestrahlung wurden zusätzlich ein Kupferfilter von 0,6 mm und ein Aluminiumfilter von 1 mm in den Strahlengang gebracht. Der Abstand zwischen Fokus und Herz betrug 25 cm; die Dosisleistung 2 Gy/min.

2.3 VERSUCHSAUFBAU

Die Ratte lag rücklings, mit dem Kopf nach oben auf einer um 27° geneigten Ebene, die aus einem 8×25 cm großen Holzstück bestand (Abb.1). Zur Polsterung, und um ein Abrutschen der Ratte zu verhindern, wurde eine dünne Schaumstoffschicht darüber gespannt.

An der Längsseite des Bestrahlungsbetts war eine senkrecht stehende Sperrholzplatte von 29×27 cm Größe befestigt. An der zur Strahlenquelle hingewandten Seite der Platte war ein 1 mm starkes Eisenblech angebracht, an der zur Ratte hingewandten Seite ein 5 mm dickes Bleiblech. Das Bleiblech maß 30×9 cm und schloß mit der Unterlage der Ratte ab. Es diente zur Abschirmung des Rattenkörpers vor der Strahlung.

Durch diese drei Schichten, das Bleiblech, die Sperrholzplatte und das Eisenblech war im Bereich des Thorax eine rechteckige Öffnung geschnitten. Die lange Seite des Rechtecks verlief wiederum parallel zum Bestrahlungsbett.

Dieses Fenster war in der Blei- und in der Holzplatte 8×5 cm groß, in dem Eisenblech jedoch nur $7,6 \times 4,6$ cm so, daß ringsum ein Überstand von jeweils 2 mm in das Fenster hineinragte. In diesen Überstand waren im Abstand von 0,5 cm Markierungen eingesägt, die zur Orientierung bei der genauen Begrenzung des Strahlenfeldes dienten.

Das Fenster mußte nun auf den tatsächlich notwendigen Strahlengang verkleinert werden. Dieser mußte in Lage, Form und Größe variabel sein, um sowohl der Individualität der Ratten als auch kleinen Unterschieden in deren Lagerung Rechnung zu tragen.

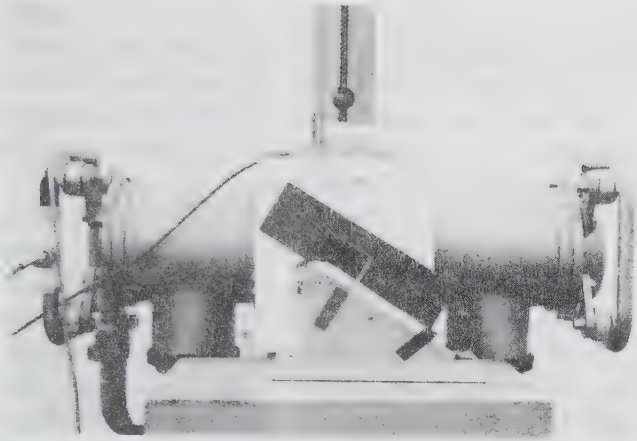


Abb. 1: Seitenansicht des Versuchsaufbaus, von der Seite des Tieres aus gesehen

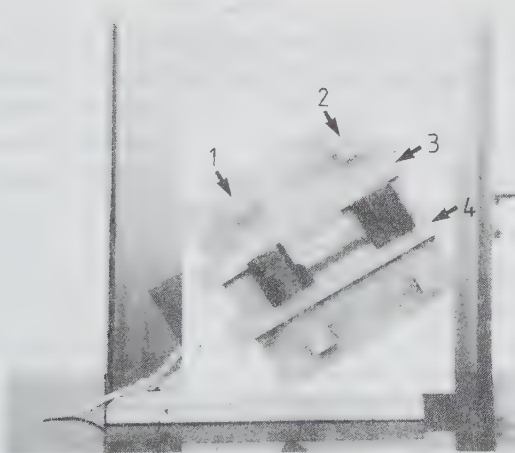


Abb. 2: 4 Bleiblenen (1-4), die den Strahlengang begrenzen, von der Quellenseite aus gesehen

Dazu wurden vier Bleiblenen eingesetzt, die das Herz von cranial, caudal, ventral und dorsal begrenzen sollten. Drei der Blenden bestanden aus rechteckigen Bleistücken, die vierte, die von caudal her die Herzspitze umfaßte trug einen Winkel von 135°.

Die Blenden (Abb.2) wurden von Magneten einerseits auf dem Eisenblech festgehalten, andererseits waren sie frei darauf verschieblich. Um eine gegenseitige Behinderung der Blenden zu vermeiden, überkreuzten die beiden Blenden, die das Herz von cranial und caudal her begrenzen (in Abb. 2 mit 1 und 2 bezeichnet), die beiden anderen (in Abb. 2 mit 3 und 4 bezeichnet) wie eine Brücke. Die Blenden 1 und 2 hatten also einen größeren Abstand vom Fenster.

Die Bleistücke waren so groß gewählt, daß bei jeder möglichen Stellung, abgesehen von dem Nutzstrahlenbündel, das gesamte Fenster zum Schutz der Ratte bedeckt wurde. Sie waren aber auch so klein, daß die Magneten das Gewicht gerade halten konnten. Die Bleistücke waren an der Unterseite von dünnen Blech- bzw. Plexiglasleisten aufgeklebt.

2.4. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

2.4.1. Narkose

Die Tiere wurden für die Bestrahlung mit Ketaminehydrochlorid (KETANEST^R) 50 mg/ml narkotisiert. Je nach Dauer der Bestrahlung wurden zwischen 120 und 140 mg/kg Körpergewicht im Ätherrausch intraperitoneal verabreicht.

Der wichtigste Grund für die Wahl dieses Mittels ist die außerordentlich geringe Toxizität. Ketaminehydrochlorid hat eine kurzdauernde analgetische und eine sehr viel länger anhaltende neuroleptische Wirkung. Die protektiven Reflexe (Schlucken, Lidschlag, Pharyngeal- und Laryngealreflexe) bleiben erhalten. Die Atemfunktion wird nicht beeinträchtigt, Pulsfrequenz und Blutdruck steigen zu Beginn der Narkose um bis zu 30% an. Die Aufwachphase dauert sehr lange, je nach Dosis bis zu Stunden. Während dieser Zeit dürfen wache und narkotisierte Tiere nicht in einen gemeinsamen Käfig gesetzt werden (7,18).

2.4.2. Lage der Ratte

Die Lage der Ratte während der Bestrahlung sollte stabil und leicht reproduzierbar sein. Darüberhinaus mußte versucht werden, die Ausdehnung des Thorax in seitlicher Projektion möglichst zu vergrößern (Vergleich von Abb. 3 und Abb. 9). Dies war am ehesten in schräger Rückenlage erfüllt: Durch die Schwerkraft sanken Eingeweide und Zwerchfell etwas nach caudal ab. Die Brustlordose der Ratte bzw. die Kyphose des thorakolumbalen Übergangs waren in dieser Lage relativ gering ausgeprägt. Die narkotisierten Tiere wurden rücklings auf das schräge Bestrahlungsbett gelegt und mit einem breiten, rucksackartig um die Schultern gewundenen Gummiband fixiert.

2.4.3. Bestrahlungsplanung und Feldkontrollaufnahmen

2.4.3.1. Röntgenaufnahmen des Thorax

Nachdem die narkotisierte Ratte auf dem Bestrahlungsbett fixiert worden war, wurde zunächst, zur Lokalisierung des Herzens, ein seitliches Polaroidröntgenbild des Rattenthorax angefertigt.

Dabei wurde ein POLAROIDFILM 52 verwendet, der von der Therapieanlage mit reduzierter Spannung und reduziertem Röhrenstrom (70 kV und 1 mA ohne Filter) 10 s lang belichtet wurde. Der Film wurde so vor die Ratte geklemmt, daß die Ratte zwischen Röntgenröhre und Film lag. Eine Klemme und zwei Nägel als Anschlag sorgten dafür, daß der Film sich immer an demselben Platz befand.

Auf dem Bild (Abb. 3) waren der knöcherne Thorax, das Zwerchfell und der Herzschatten zu sehen. Bei einer Atemfrequenz von 100-150/min, einer Pulsfrequenz von 200-400/min (20) und einer Belichtungszeit von 10 s waren natürlich alle Strukturen unscharf dargestellt. Das hatte jedoch den Vorteil, daß der auf dem Bild dargestellte Herzschatten dem maximalen Herzvolumen entsprach, d.h. demjenigen Strahlenfeld, mit dem sicher das gesamte Herz bestrahlt wurde.

Der Volumenänderung durch die Herzkontraktionen als auch der Verlagerung durch die Atemexkursionen war somit Rechnung getragen. Die Grenzlinien des Bildes entsprachen dem Rahmen des Fensters, die in den Fensterrahmen eingesägten Markierungen dienten als Bezugssystem für die Eingrenzung des Herzens durch die Einstellung der Blenden.



Abb. 3: Seitliches Röntgenbild des Rattenthorax auf Polaroidfilm zur Bestrahlungsplanung

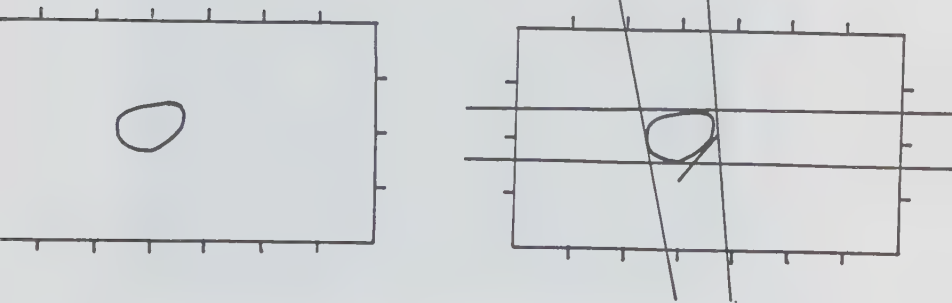


Abb. 4: Bestrahlungsplanung auf der Folie

2.4.3.2 Wahl des Bestrahlungsfeldes

Auf das Polaroidbild des Rattenthorax wurde eine feste, durchsichtige Folie gelegt, die genau diesselben Abmessungen wie der verpackte Polaroidfilm hatte. Auf der Folie war der Fensterrahmen mit den Markierungen in demselben Maßstab, in dem er sich auf dem Bild fand, eingezeichnet. Dieser Rahmen auf dem Bild und auf der Folie wurden zur Deckung gebracht. Dann wurden die Herzkonturen, wie sie auf dem Röntgenbild zu sehen waren, auf die Folie übertragen. Die gewünschte Lage der Blenden wurde ebenfalls auf die Folie eingezeichnet, so daß die Herzkonturen vollständig innerhalb des Strahlenfeldes lagen (Abb. 4).

2.4.3.3 Einstellung der Blenden

Die Einstellung der Blenden orientierte sich an den eingesägten Markierungen des Fensterrahmens. Vor der Ratte stehend blickte man über sie hinweg durch das Fenster in Richtung Strahlenquelle und verschob die Blenden an der Rückseite des Fensters. Die beiden Blenden, die das Herz von ventral und von dorsal begrenzten, und die dem Fenster fast anlagen, konnten anhand der Schnittpunkte leicht richtig eingestellt werden.

Die beiden anderen Blenden (in Abb. 2 mit 1 und 2 bezeichnet) hatten aber einen Abstand von 7 mm von dem Fenster. Blickte man von der Ratte her auf die Markierung im Fenster, die die Blende schneiden sollte, und versuchte die Blende richtig einzustellen, so resultierte je nach Standpunkt eine größere oder kleinere Parallaxenverschiebung.

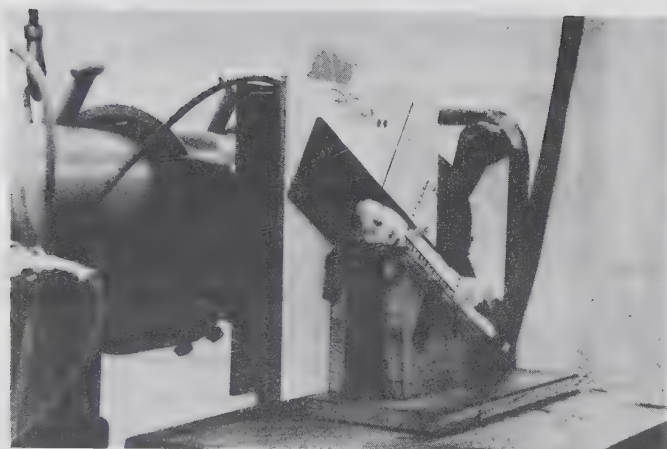


Abb. 5: Versuchsaufbau mit Folie in Position

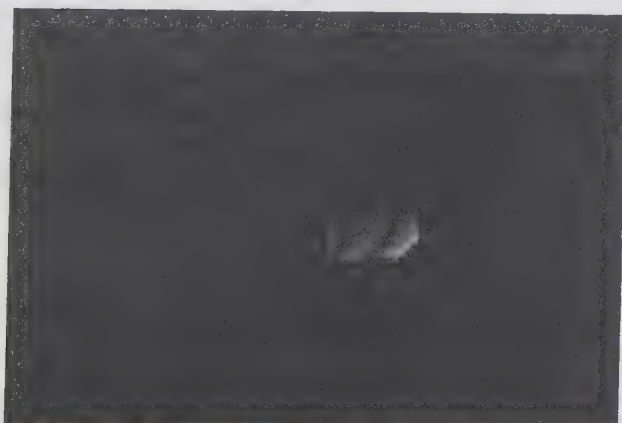


Abb. 6: Röntgen Kontrollaufnahme nach Einstellung der
Blenden

Um diesen Fehler zu vermeiden, wurde die Folie als "Peilvorrichtung" benutzt: Sie wurde dazu an die Stelle des Filmes geklemmt (Abb. 5).

2.4.3.4 Feldkontrollaufnahmen

Nachdem alle vier Blenden angebracht waren, wurden die Filter (0,6 mm Cu und 1 mm Al) sowie das Dosimeter in den Strahlengang gebracht und das Tier bestrahlt.

Anschließend wurde unter Belassung der Blenden eine zweite Polaroidaufnahme gemacht. Auf ihr waren im eingestellten Strahlenfeld die Rippen der Ratte zu sehen (Abb. 6).

Mit Hilfe der Folie konnte geprüft werden, ob das auf dem Bild dargestellte Strahlenfeld mit dem geplanten, auf der Folie eingezeichneten übereinstimmte. Die Abweichungen der einzelnen Blenden von der gewünschten Stellung waren nie größer als 1 mm (das entsprach einer tatsächlichen Abweichung von ca. 0,7 mm). Durch den Vergleich des Verlaufs der Rippen im Strahlenfeld auf den beiden Bildern vor und nach Bestrahlung konnte man ausschließen, daß das Tier seine Lage während der Bestrahlung wesentlich verändert hatte.

2.4.3.5 Fehler bei der Einstellung des Strahlenfeldes

Neben der beschriebenen Ungenauigkeiten bei der Einstellung der Bleibenden trat ein systematischer Fehler auf: Die Röntgenaufnahmen zur Bestimmung des Strahlenfeldes wurden der Bildschärfe wegen mit einem kleineren Fokus von 1,5 x 1,5 mm Durchmesser gemacht. Die Bestrahlung dagegen wurde mit einem größeren Fokus von 4 x 4 mm Durchmesser durchgeführt. Beim Umschalten von dem klei-

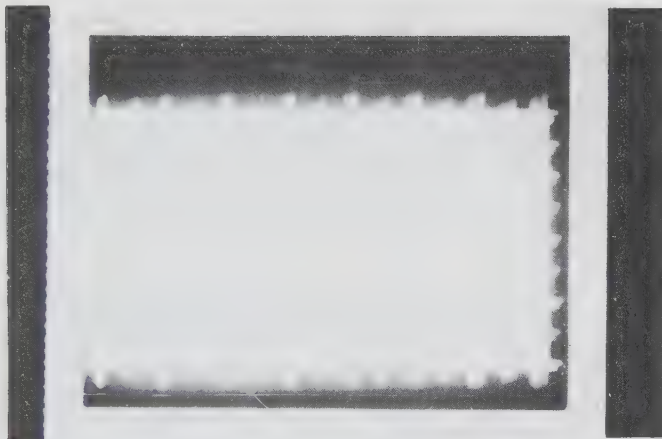


Abb. 7: Röntgenaufnahme des Bestrahlungsfensters, sowohl durch den kleinen, als auch durch den großen Fokus belichtet

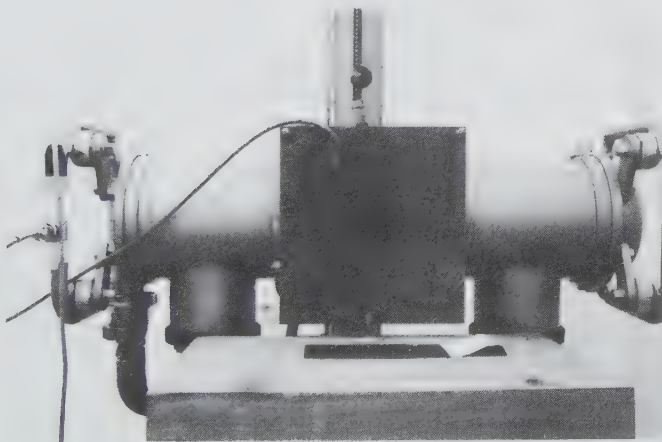


Abb. 8: Befestigung des Dosimeters

nen auf den großen Fokus änderte sich jedoch das Zentrum der Strahlenquelle geringfügig. Bei der Abb. 7 wurde nach der halben Belichtungszeit von dem kleinen auf den großen Fokus umgeschaltet. Die Umrandung des Fensters stellte sich doppelt dar: einmal scharf, durch den kleinen Fokus und etwas verschoben und unscharf, durch den großen Fokus.

Das unscharfe Abbild war gegenüber dem scharfen Abbild nicht nur nach links und unten verschoben, sondern auch leicht verdreht, denn die Abweichungen waren in der rechten oberen Ecke am größten und in der linken unteren Ecke nur sehr gering.

In derselben Weise verschob sich das mit Hilfe des kleinen Fokus eingestellte Strahlenfeld beim Umschalten auf den großen Fokus zur Bestrahlung. Die geschätzte Abweichung des tatsächlichen Strahlenfeldes von dem auf dem Bild gewählten Feld dürfte um 1 mm nach cranial und nach dorsal betragen haben.

2.4.4 Dosimetrie

Als Dosimeter diente eine Ionisationskammer in der Spitze eines flexiblen Gummischlauches. Die Dosis wurde von einem Simplex Universal Dosimeter angezeigt. Der Gummischlauch wurde durch eine an der Röntgenröhre befestigte, schwenkbare Röhre geführt. Durch Vor- und Zurückschieben in der Röhre, bzw. durch Schwenken konnte das Dosimeter während der Bestrahlung immer genau in den Strahlengang gebracht werden, konnte aber während der Polaroidaufnahmen aus dem Bild geschwenkt werden, damit es auf dem Bild keine anderen Strukturen verdeckte.

Da die Abstände Fokus - Dosimeter und Ratte - Fokus immer gleich waren, war die gemessene Ionendosis direkt

proportional zur Energiedosis am Rattenherz. Zur Bestimmung des Verhältnisses der beiden Dosen wurde bei einer toten Ratte der Thorax eröffnet und ein zweites Dosimeter derselben Art an die Stelle des Herzens gelegt.

2.4.5 Begründung der Wahl des Strahlenganges

Zweck der aufwendigen Bestrahlungsanordnung war es, das Herz zwar vollständig zu bestrahlen, aber die umliegenden Organe, insbesondere das Rückenmark, Ösophagus und Lunge soweit als möglich zu schonen.

2.4.5.1 Anatomie: Lage des Rattenherzens

Um den günstigsten Strahlengang zu finden, wurden Angiographien zur Darstellung des Herzens und der großen Gefäße sowohl in natürlicher Körperhaltung als auch in Bestrahlungsposition durchgeführt:

Abb. 9 zeigt eine Darstellung der Gefäße über die Vena femoralis in natürlicher Rücken- und Seitenlage. In Relation zum Skelett nimmt das Herz folgende Lage ein: Nach cranial reicht es bis zum Unterrand des vierten Brustwirbels, bzw. bis zur Mitte des zweiten Sternakörpers. Nach caudal reicht es bis zum Unterrand des achten Brustwirbels, bzw. bis zum Unterrand des vierten Sternakörpers. Die Herzspitze ist nach links und ventral gerichtet. Sie projiziert sich in den 4. Interkostalraum links. In der seitlichen Projektion dehnt sich das Herz nach ventral bis zum Sternum aus, nach dorso-caudal bis zum Unterrand der 5. Rippe. Das Herz ist bis

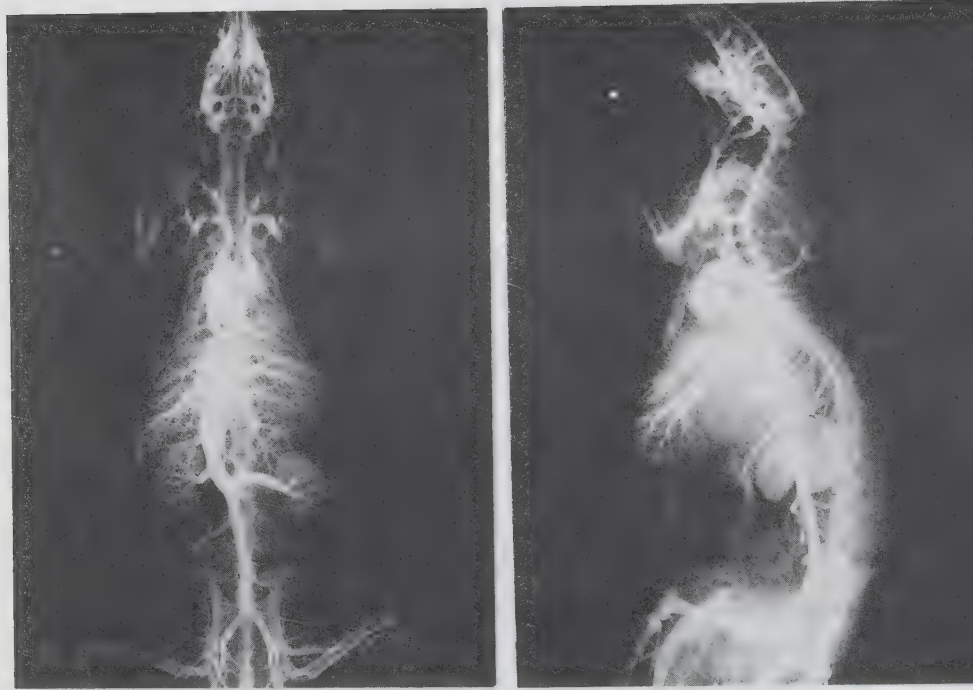


Abb. 9: Röntgenbild der Ratte von vorne und von der Seite
Kontrastdarstellung des Gefäßsystems über die
vena femoralis

auf die Spitze und einen Teil der cranioventralen Fläche von Lungengewebe umgeben. Eine Mitbestrahlung von Lungengewebe ist also unvermeidlich.

Der knöcherne Thorax der Ratte hat einen, im Vergleich zum frontalen, sehr großen sagittalen Durchmesser. Der Thorax wird ventral enger, wie der Kiel eines Schiffes; das Herz liegt in diesem relativ engen ventralen Thoraxbereich.

Zur Darstellung des Herzens in Bestrahlungsposition wurde einmal Kontrastmittel retrograd in die A. carotis und einmal in die Vena jugularis gespritzt (Abb. 10 und 11). Die Aufnahmen wurden wie die Feldkontrollaufnahmen und die Thoraxbilder zur Planung jeder einzelnen Bestrahlung mit dem Therapiegerät angefertigt.

Anhand dieser Bilder kann der auf den Nativaufnahmen sichtbare Schatten (Abb. 3) eindeutig als das Herz identifiziert werden.

Im arteriellen Bild sind auch die kleinen Lungengefäße stark angefüllt und überlagern teilweise die Herzkonturen.

Der hier besonders kräftig dargestellte Anteil des Herzens dürfte dem rechten Ventrikel entsprechen, während sich bei der venösen Darstellung der rechte Vorhof und Ventrikel besonders abheben.

2.4.5.2 Anatomie: Lage der anderen Thoraxorgane

Um die Lage des Ösophagus zu ermitteln, wurde einer Ratte mittels einer Schlundsonde Bariumbrei verabreicht und anschließend eine seitliche Polaroidaufnahme angefertigt (Abb. 12). Dabei zeigt sich, daß der Ösophagus dicht vor der Wirbelsäule verläuft und in seitlicher Projektion leicht vom Herzen abzugrenzen ist.

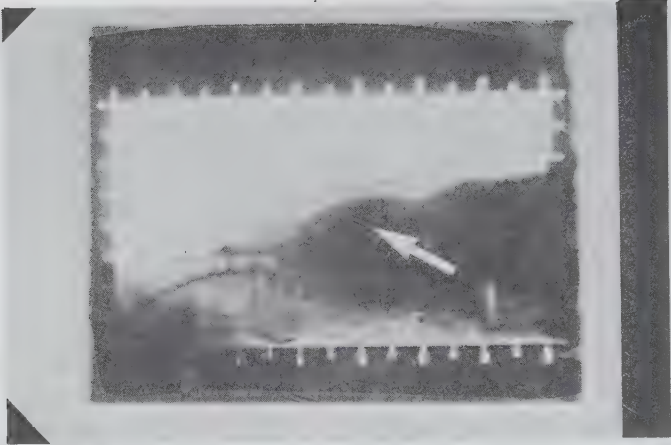


Abb. 10: Seitliche Röntgenaufnahme des Thorax
Retrograde Gefäßdarstellung über die A. carotis →linker Ventrikel

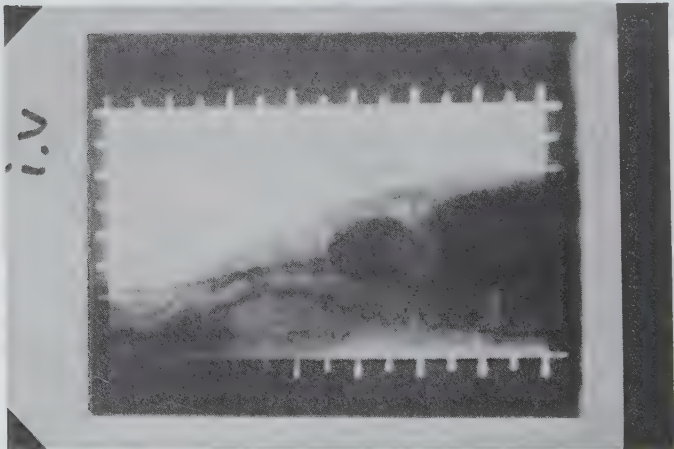


Abb. 11: seitliche Röntgenaufnahme des Thorax
Gefäßdarstellung über die Vena jugularis

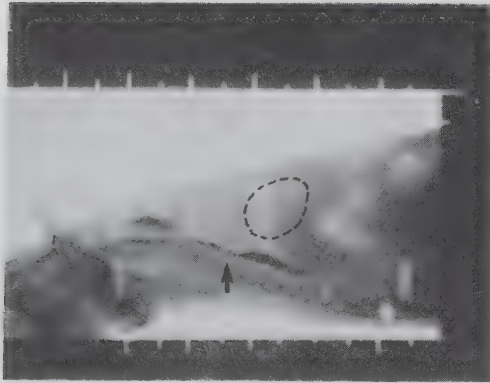


Abb. 12: Darstellung des Ösophagus mit Bariumbrei (➡)
Die Herzkontur wurde zur besseren Erkennbarkeit nachgezeichnet

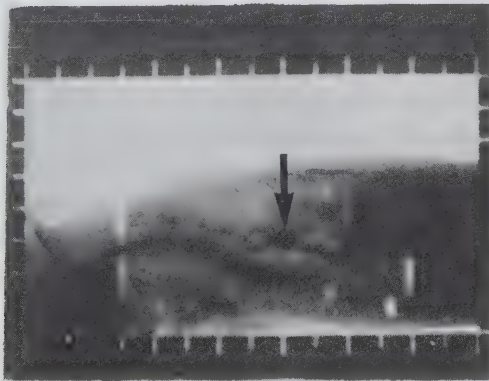


Abb. 13: Kontrastdarstellung der Vena cava superior und inferior und des rechten Vorhofs (➡)

Zur Darstellung der Vena cava wurde bei einer toten Ratte Conray^R in die Vena cava inferior gespritzt. Es stellten sich beide Venae cavae dar. Der rechte Vorhof war deutlich mit Kontrastmittel gefüllt (Abb. 13). Die Vena cava inferior läuft in seitlicher Projektion relativ dicht unter dem Herzen entlang zum Zwerchfell. Sie kann nur durch sehr exakte Begrenzung des Strahlenfeldes nach dorsal hin geschont werden.

2.4.5.3 Der bestrahlte Anteil der Lunge

Die möglichst weitgehende Schonung der Lunge ist ein wichtiges Ziel der Bestrahlungsmethode, da die Lunge wesentlich strahlenempfindlicher ist als das Herz.

Um die räumlichen Beziehungen von Herz und Lunge darzustellen, wurde ein Computertomogramm des Rattenthorax angefertigt. In acht jeweils 4 mm weit auseinander liegenden Schichten wurden die Querschnittsflächen der Lunge berechnet. In den Schichten, in denen auch das Herz getroffen war, wurde der Strahlengang eingezeichnet (Abb. 14). Ein Vergleich der innerhalb und der außerhalb des Strahlenganges liegenden Flächen ergab, daß bei der hier angewandten Methode ungefähr 16% des gesamten Lungenvolumens bestrahlt wurden.

Abb. 14 zeigt die Schicht, in der das Herz in seinem größten Querschnitt getroffen wurde. Es ist zu sehen, daß das Herz direkt hinter dem Sternum in dem nach vorne enger werdenden Thorax liegt. Der frontale Strahlengang ist am besten geeignet, Rückenmark und Ösophagus sowie einen möglichst großen Anteil der Lunge zu schonen.

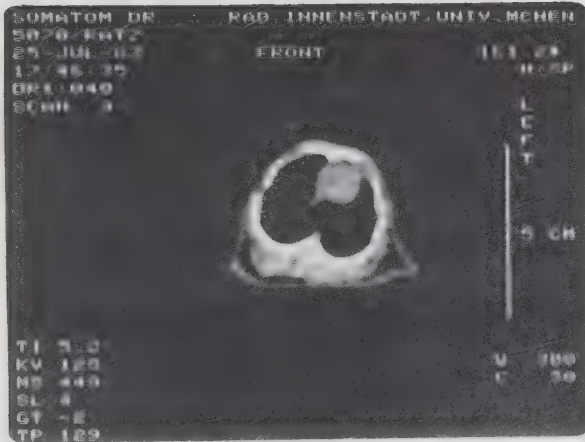


Abb. 14: Computertomogramm durch den Rattenthorax mit eingezeichnetem Strahlengang. Die Ratte liegt etwas schräg auf ihrer Unterlage. Deshalb wurde der Strahlengang nicht parallel zur Unterlage, sondern senkrecht zu der sagittalen Körperachse durch Sternum und Dornfortsatz eingezeichnet.

2.5. Tab.1: Durchgeführte Experimente

Anzahl		Gruppe der Tiere	Dosis in Gy	Zeitpunkt des Todes	Verlaufskontrolle
1	n=10	20	Abwarten des Endpunktes	Körpergewicht	
2	n=10	30	Abwarten des Endpunktes	Körpergewicht	
3	n=10	35	Abwarten des Endpunktes	Körpergewicht	
4	n=10	40	Abwarten des Endpunktes	Körpergewicht	
5	n=10	10	Abwarten des Endpunktes	Röntgenbilder des Thorax	
6	n=10	15	Abwarten des Endpunktes	Röntgenbilder des Thorax	
7	n=10	20	Abwarten des Endpunktes	Röntgenbilder des Thorax	
8	n=10	25	Abtöten in der 4.- 9. Woche	Röntgenbild vor dem Abtöten	
9	n=10	25	Abtöten in der 10.-19. Woche	Röntgenbild vor dem Abtöten	
10	n=10	35	Abtöten in der 4.- 9. Woche	Röntgenbild vor dem Abtöten	
11	n=10	0		Körpergewicht	

2.6 METHODEN DER FESTSTELLUNG DES BESTRAHLUNGS- EFFEKTES

2.6.1 Beobachtung der Tiere

Alle Tiere wurden in gleicher Art und Weise bestrahlt. Die Tiere wurden 1-3 mal pro Woche inspiziert: Jedes einzelne Tier wurde aus dem Käfig genommen und die Hautreaktion registriert. Besonders geachtet wurde auf die Atmung, auf das allgemeine Verhalten und die Reaktionen der Tiere sowie auf den Zustand des Fells.

Außerdem wurden die Gruppen 1-4 (20, 30, 35 und 40 Gy) und die Kontrollgruppe 11 1-3 mal pro Woche gewogen.

2.6.2 Definition des Endpunktes

Anstatt den Spontantod abzuwarten, wurde als Zeitpunkt des Abtötens ein bestimmter klinischer Zustand gewählt, der höchstwahrscheinlich zum Spontantod geführt hätte: Die Tiere saßen apathisch im Käfig und reagierten nur sehr träge oder garnicht auf Reize. Das Fell war glanzlos und gesträubt und blieb es auch, wenn die Tiere aus dem Käfig genommen wurden. Auffallend war die schwere Dyspnoe: Die Tiere atmeten ganz tief und krampfhaft, bei jedem Atemzug wurden die Flanken eingezogen. Solche Tiere wurden mit Äther abgetötet.

2.6.3 Sektion

Alle getöteten Tiere wurden sezziert. Das Gewicht von Leber und Herz wurde bestimmt. Die Länge und der Basisum-

fang des Herzens wurden gemessen. Vor allem geachtet wurde auf Ergüsse im Bauch- oder Pleuraraum und im Perikard. Waren Ergüsse vorhanden, so wurden sie abpunktiert und die Menge gemessen. Bei Eröffnung des Thorax wurde auf Veränderungen der Lunge im Bereich des Strahlengangs geachtet, sowie auf das Aussehen und die Konsistenz von Perikard und Herz.

2.6.4 Röntgenaufnahmen des Thorax

Um eventuelle Veränderungen vor Eintreten des in 2.5.2 beschriebenen klinischen Bildes zu erfassen, wurden jeweils 5 Tiere aus den Gruppen 5, 6 und 7 (10, 15 und 20 Gy) ab der 8. Woche nach der Bestrahlung alle 14 Tage, ab der 25. Woche nach der Bestrahlung nur mehr alle 4 Wochen geröntgt.

Es wurde eine Röntgenröhre mit Rasterwandstativ verwendet, wie sie routinemäßig für Thoraxaufnahmen des Menschen verwendet wird. Die Bilder wurden bei 43 kV und 1000 mA 0,1 s lang belichtet, der Abstand zwischen Fokus und Film betrug 115 cm. Es wurde ein Röntgenfilm der Firma Kodak RP-X-O mat S verwendet.

Die Tiere wurden im Ätherrausch am Nackenfell hängend mit dem Bauch zum Film mit der Hand gehalten. Es wurde versucht, die Tiere so zu halten, daß sie genau im a.-p. Strahlengang getroffen werden, damit sich der Thorax auf dem Bild symmetrisch darstellt. Dies gelang aber nicht immer.

Die Belichtungszeit von 0,1 s war wesentlich kürzer als die Zeit, die das Tier für eine Atemexkursion benötigt (0,4 - 0,6 s) (20). Das Thoraxskelett stellte sich deshalb scharf dar, beim Vergleich verschiedener Bilder mußte aber die Variation durch In- und Expiration beachtet werden.

Die Dauer einer Herzkontraktion beträgt im Mittel 1,15-0,3 s, bei einer mittleren Herzfrequenz von ca. 300/Min. Die Herzkonturen stellten sich also unscharf dar, entsprachen aber meistens der maximalen Ausdehnung und waren gut miteinander vergleichbar.

Um graduelle Veränderungen zu quantifizieren, wurden auf den Bildern die Flächen von Thorax und Herzschatten, sowie anderer Schatten, z.B. Ergüsse ausgemessen.

Die Tiere der Gruppen 8-10 (25 und 30 Gy), die in Wochenabständen getötet wurden, wurden alle unmittelbar vor dem Tod geröntgt, um Sektions- und Röntgenbefund direkt miteinander vergleichen zu können.

2.6.5 Bestimmung der Kreatin-Kinase

Die Kreatin-Kinase ist ein laborchemischer Parameter für den Untergang von Muskelgewebe. Der Kreatin-Kinase-spiegel zeigt z.B. bei Patienten mit einem Herzinfarkt schon frühzeitig den Untergang von Herzmuskelgewebe an. Es gibt drei Isoenzyme der Kreatin-Kinase, die jeweils aus zwei Untereinheiten bestehen: Das für den Skelettmuskel spezifische Isoenzym besteht aus den Untereinheiten MM, das für den Herzmuskel spezifische aus MB und das Gehirn spezifische Isoenzym aus BB. Beim Menschen kann das CK BB Isoenzym die Blut-Hirnschranke nicht pas-

sieren, d.h. normalerweise kommen im peripheren Blut nur die Isoenzyme CK MB und CK MM vor. Beim Menschen kann also durch eine Bestimmung der B Untereinheit im peripheren Blut auf die Konzentration des Isoenzym CK MB, bzw. auf den Herzmuskel zurückgeschlossen werden.

Bei der Ratte dagegen sind alle drei Isoenzyme im peripheren Blut nachweisbar (25). Eine selektive Bestimmung der CK MB ist also mit den üblichen Methoden nicht möglich; deren Anwendbarkeit am Tier ist ohnehin umstritten.

Aus diesem Grund konnte also nur die Gesamt-CK gemessen werden.

Im Ätherrausch wurde den Ratten aus der Schwanzvene Blut entnommen. Die Bestimmung wurde mit der Mikroliter Methode "CPK-aktiviert" der Firma Böhringer, Mannheim durchgeführt.

Es wurden drei unbehandelte Kontrolltiere und folgende bestrahlte Tiere untersucht:

Nr. 4	20 Gy	26 Wochen nach Bestrahlung
Nr. 74	25 Gy	6 Wochen nach Bestrahlung
Nr. 18	30 Gy	18 Wochen nach Bestrahlung
Nr. 86	35 Gy	7 Wochen nach Bestrahlung
Nr. 88	35 Gy	5 Tage nach Bestrahlung

2.6.6 Histologie

2.6.6.1 Anfertigung der Histologischen Präparate

Bei der Sektion wurde das gesamte Herz, die linke Lunge (weil sie der Strahlenquelle näher war als die rechte) und ein Teil der Leber in 4% Formalin fixiert. Vor dem

Einbetten in Paraffin wurden die Organe zurecht geschnitten: War die Lunge makroskopisch verändert, wurde die Schnittfläche so gewählt, daß sowohl veränderte als auch unveränderte Anteile mit einbezogen waren. Vom Herzen wurden jeweils drei Querschnitte, einer in Höhe der Herzbasis und zwei weitere in jeweils gleichen Abständen zur Herzspitze hin angefertigt.

Aus den Paraffinblöcken wurden etwa 4 μ dicke Schnitte hergestellt und anschließend gefärbt. Alle Präparate wurden mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt. Zusätzlich wurde, zur besseren Darstellung und Unterscheidung der kollagenen und elastischen Fasern eine van Gieson elastica Färbung des Herzens angefertigt. Eine PAS Färbung von einigen Präparaten diente der Darstellung von Basalmembranen, bzw. von Kapillaren. In Tabelle 2 sind alle histologischen Präparate der Herzen aufgelistet.

2.6.6.2 Beurteilungskriterien der histologischen Präparate des Herzens

Epikard, Myokard und Gefäße wurden getrennt beurteilt. Es wurde versucht, die Veränderungen des Myokards semi-quantitativ zu erfassen:

Sowohl für die Intensität als auch für die Ausdehnung der Veränderungen wurde jeweils eine Punkteskala von 0-4 Punkten festgelegt. Die drei Querschnitte eines Herzens wurden getrennt beurteilt. Die für die Intensität und für die Ausdehnung der Veränderungen vergebenen Punktzahlen wurden multipliziert und die Gesamtpunktzahlen der drei Querschnitte wurde addiert. Die Summe sollte als Maßzahl für die histologischen Veränderungen eines Herzens gelten.

In den mit PAS gefärbten Präparaten sollte untersucht werden, ob sich bei den bestrahlten Tieren die Anzahl der Kapillaren ändert. Dazu wurden von jedem Querschnitt eines Herzens fünf, jeweils ungefähr gleich angeordnete Gesichtsfelder als repräsentativ ausgewählt. Mit 1000facher Vergrößerung wurden die Zahl der Kapillaren pro Gesichtsfeld gezählt.

Tabelle 2: Übersicht über die histologischen Präparate des Herzens

Gruppe	Dosis (Gy)	Überlebenszeit nach Bestrahlung (Wochen)	Nummern der Tiere	HE	v. Giesson elastica	PAS
1	20	24, 30	6, 10	x	x	
		25	7	x	x	x
2	30	16	11, 16	x	x	x (1 mal)
		16	13, 14	x		x
3	35	15	21, 26	x	x	
4	40	15	31, 36	x	x	x (1 mal)
		15	38, 39	x		x
5	10	53	44, 49	x		x (1 mal)
6	15	53	52, 56	x		
		53	51, 54, 55, 57, 58	x		x
7	20	34, 15, 45, 50	61, 63, 64, 68	x		x
8	25	4, 5, 6, 7, 8	71, 73, 75, 77	x	x	
		9	79	x	x	x
9	25	11, 15, 17, 19	92, 96, 98, 100	x	x	
		13	94	x	x	x
10	35	5, 7, 8, 9	82, 83, 85, 86, 88	x	x	
		8	84	x	x	x
11	0	Kontrollgruppe:	drei Tiere	x	x	x
			zwei Tiere	x		

3. E R G E B N I S S E

3.1 KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Innerhalb der ersten 85 Tage nach Bestrahlung konnten bei keinem Tier irgendwelche Veränderungen im Verhalten oder im Aussehen bemerkt werden. Erste Krankheitszeichen traten in den Gruppen 3 und 4 (35 und 40 Gy) in der 12. Woche nach Bestrahlung auf: in Ruhe sträubten die Tiere das Fell, und bei der Atmung wurden vermehrt die Flanken eingezogen. Auf Reize, wie Geräusche, Öffnen des Käfigs oder dergleichen, reagierten die Tiere jedoch völlig normal. Das Fell war sofort wieder geglättet und die Atmung normal.

Im Verlauf der folgenden zwei Wochen wurden die Tiere zunehmend träger und die oben beschriebene Flankenatmung wurde auch bei Erregung zum vorherrschenden Atmungstyp. In der 15. Woche erreichten Allgemeinzustand und Atemnot schließlich ein so bedrohliches Ausmaß, daß die Tiere abgetötet werden mußten. Dieser Endpunkt wurde bei den Gruppen 3 und 4 (35 und 40 Gy) zum selben Zeitpunkt, nach 15 Wochen, erreicht.

Die Tiere der Gruppe 2 (30 Gy) durchliefen diesselben Stadien jeweils ca. 10 Tage später.

In den Gruppen 1, 7, 8 und 9 (20 und 25 Gy) war der Verlauf nicht so einheitlich. Einzelne Tiere zeigten schon in der 13. Woche deutliche Symptome, die dann aber nicht, wie in den anderen Gruppen, zunahmen, sondern im Gegenteil in der 15. bis 18. Woche vorübergehend wieder abklangen.

Erst in der 20. - 22. Woche konnte bei allen Tieren eine mehr oder weniger ausgeprägte Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Atemnot beobachtet werden. Das Endstadium wurde jedoch erst zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht (Abb. 15).

Die Dosisgruppen 5 und 6 (10 und 15 Gy) zeigten im ersten Jahr nach Bestrahlung keinerlei Veränderungen. Erst dann wurde eine allmähliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Trägheit und gesträubtem, stumpfem Fell, aber ohne Atemnot bemerkt. Diese Tiere wurden zwischen dem 14. und 16. Monat nach Bestrahlung in schlechtem, aber nicht akut lebensbedrohlichem Zustand abgetötet. Hier hat der klinischen Erscheinung nach ein grundsätzlich anderes Krankheitsbild als in den anderen Gruppen vorgelegen.

3.2 ÜBERLEBENS RATEN

Die Absterbekurven zeigen den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Erkrankung in den einzelnen Gruppen (Abb. 15).

Davon ausgehend, daß das unter 2.5.2 definierte Endstadium in allen Fällen vom Spontan Tod gefolgt worden wäre, muß die LD 50 für die hier angewandte Methode unter 20 Gy liegen: die Tiere der niedrigeren Dosisgruppen 5 und 6 (10 und 15 Gy) erkrankten zwar alle, aber sie wurden abgetötet, bevor ein lebensbedrohlicher Zustand erreicht wurde.

Zwei Tiere der Gruppe 5 (10 Gy) mußten allerdings vorzeitig, aus anderer Ursache abgetötet werden: Ein Tier hatte nach einem Kampf mit einem anderen ein riesiges Hämatom am Hals, das sich ständig vergrößerte. Das ande-

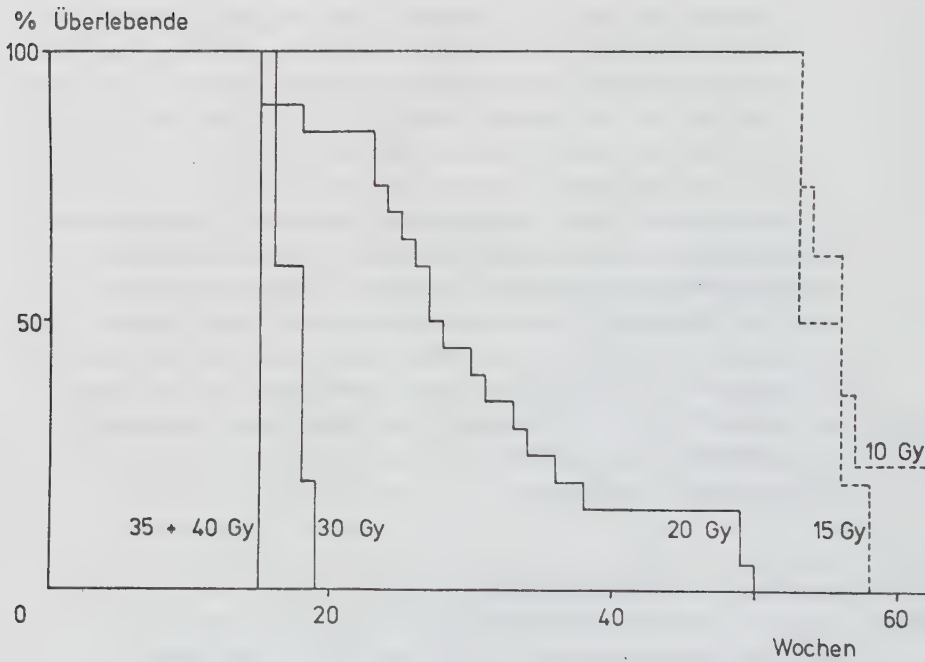


Abb. 15: Absterbekurven für die Dosisgruppen 20, 30, 35 und 40 Gy

Die mit 10 und 15 Gy bestrahlten Tiere wurden beim Auftreten von Symptomen zu den angegebenen Zeitpunkten abgetötet.

re Tier saß wegen einer Fehlbedienung der Tränkanlage einige Zeit bis zum Hals im kalten Wasser und erholte sich davon nicht mehr.

Diejenige Dosis, bei der 50% der bestrahlten Tiere erkranken, muß also noch unter 10 Gy liegen.

Abb. 16 zeigt die Abhängigkeit der Latenzzeit bis zum Auftreten erster klinischer Symptome und die Abhängigkeit der Überlebenszeit nach Bestrahlung von der Dosis.

3.3 HAUTREAKTION

Die Hautbezirke im Strahlengang auf der linken und rechten Thoraxseite zeigten, wenn überhaupt, zwischen dem 18. und 45. Tag nach Bestrahlung Veränderungen von teilweisem Haarausfall bis hin zum Verlust des Oberflächenepithels, d.h. zur Erosion. Die Heftigkeit des Verlaufs war von der Dosis abhängig; an der von der Strahlenquelle abgewandten rechten Thoraxseite war die Reaktion immer milder als auf der linken Seite. Bei allen Tieren heilte die Hautreaktion komplikationslos ab.

Die Intensität der Reaktion wurde nach einer Skala von 1-4 eingeteilt:

- 1 = teilweise Enthaarung
- 2 = vollständige Enthaarung, reizlos
- 3 = vollständig enthaart und gerötet
- 4 = vollständig enthaart, Erosion

Die Größe des betroffenen Bereichs war auf der linken Seite im Mittel 10 mm x 7 mm, auf der rechten Seite 14 mm x 10 mm, also 1,4 mal größer. Der geometrische Vergrößerungsfaktor ist aber nur 1,2.

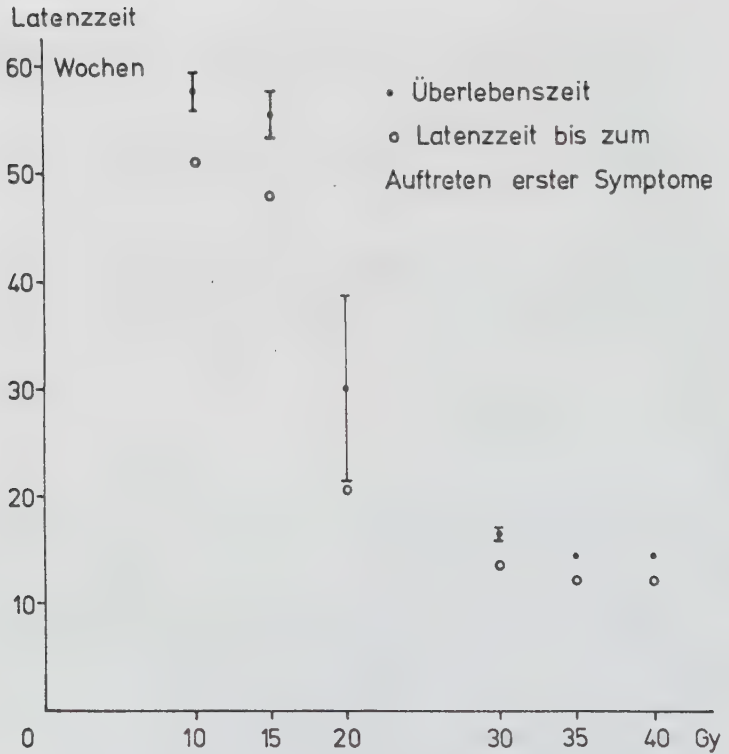


Abb. 16: Mittelwerte der Latenzzeiten bis zum Auftreten erster Symptome und der Überlebenszeiten nach Bestrahlung in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

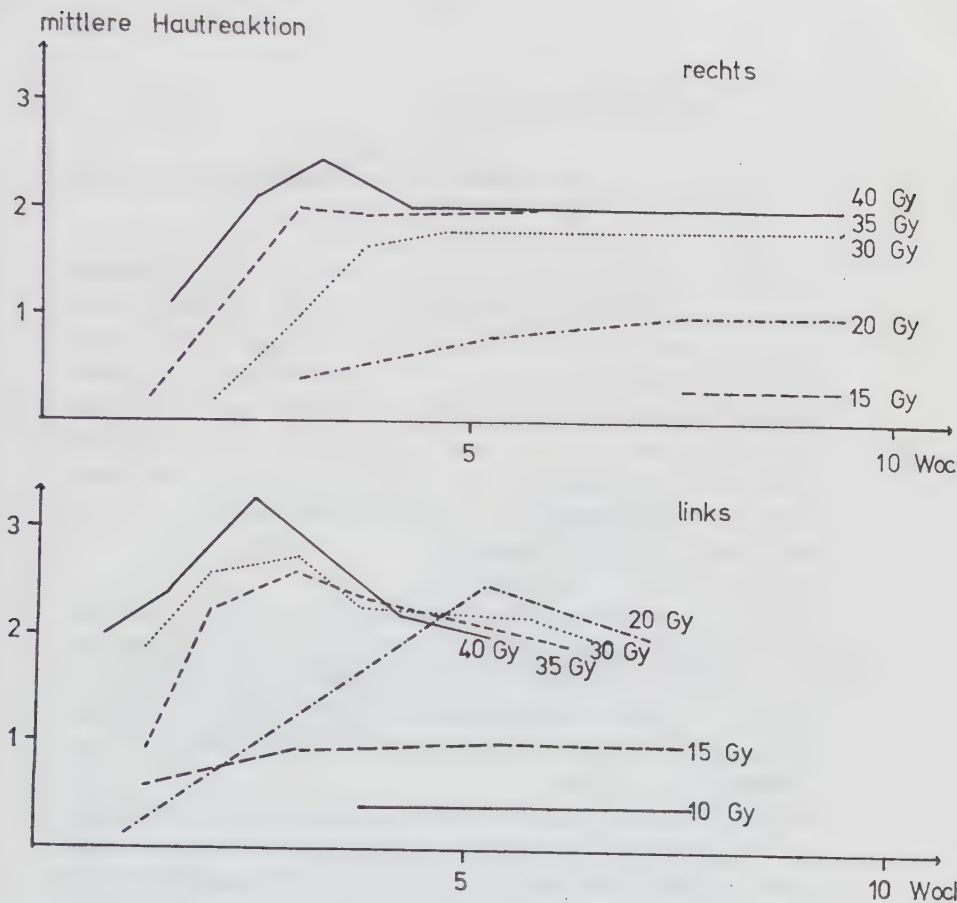


Abb. 17: Der zeitliche Verlauf der Hautreaktion im Eintritts- und Austrittsfeld. Die Einteilung der Ordinate entspricht der angegebenen Skala für die Intensität der Reaktion.

3.4 SEKTIONSBEFUNDE

3.4.1 Befunde bei Tieren, die präfinal abgetötet wurden

Die Bauchorgane waren bei den meisten Tieren makroskopisch unverändert, das Gewicht der Leber im Normbereich (ca. 5% des Körpergewichts) (25). Die Ausnahme bildeten drei Tiere aus den Gruppen 1 und 7 (20 Gy), die länger als 45 Wochen überlebt hatten: Hier war die Leber sehr groß, die Ränder abgestumpft. Das Gewicht der Leber lag bei diesen Tieren zwischen 17,5 und 19 g, bei einem mittleren Körpergewicht zwischen 250 und 300 g also deutlich über dem Normbereich.

Ascites wurde nie beobachtet.

Schon bei der Sektion der Bauchorgane fiel ein dunkles, nach caudal vorgewölbtes Zwerchfell auf. Die Pleurahöhle enthielt bei allen Tieren dieser Gruppen zwischen 2 und 22 ml eines hämorrhagisch-serösen Ergusses. Im Ausstrich waren viele Erythrozyten, aber so gut wie keine Leukozyten zu sehen.

Die Pleura parietalis und das Perikard waren makroskopisch unauffällig: glatt, feucht, glänzend und transparent. Allerdings hatten alle Tiere der Gruppen 2-4 und die Hälfte der Tiere aus der Gruppe 1 einen serösen, manchmal leicht hämorrhagischen Perikarderguß bis zu 5 ml. Im Ausstrich waren auch hier viele Erythrozyten zu sehen.

In Abb. 18 sind die gemessenen Pleuraergüsse, in Abb. 19 die Perikardergüsse als Einzelwerte in Abhängigkeit von der Strahlendosis aufgetragen. Aus dem Vergleich von Abb. 18 und Abb. 19 ergibt sich keine Abhängigkeit der

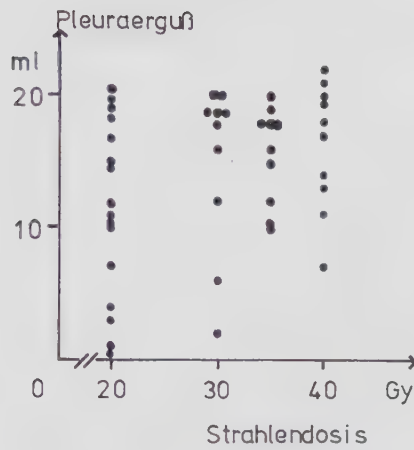


Abb. 18: Volumen des Pleuraergusses bei den einzelnen
Dosisgruppen
Einzelwerte

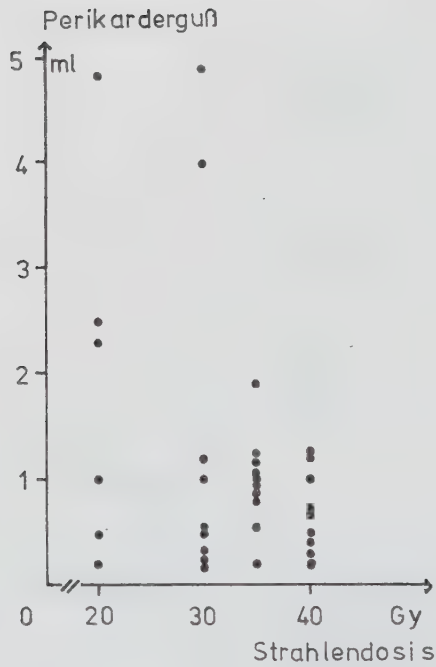


Abb. 19: Volumen des Perikardergusses bei den einzelnen
Dosisgruppen
Einzelwerte

Volumina von Pleura- und Perikardergüssen von der Strahlendosis. Das bedeutet, daß dem allen Gruppen gemeinsamen präfinalen klinischen Zustand auch ähnliche Sektionsbefunde entsprechen.

Das Herz war in allen Fällen, bis auf einen unauffällig. Der Umfang der Herzbasis, die Länge des Herzens und das Gewicht des Herzens lagen immer im Normbereich (Basisumfang: 2,5 - 3 cm; Länge, bzw. Höhe: 1,2 cm; Herzgewicht: 0,3-0,5% des Körpergewichtes). Nur in einem Fall ließ sich das Perikard nicht leicht vom Epikard ablösen und das Herz hatte eine matte Oberfläche.

Die Lunge war im Bereich des Strahlenganges bei allen Tieren verändert. Der bestrahlte Bereich im rechten Ober- und Mittellappen bzw. in der linken Lunge war scharf abgegrenzt braun verfärbt. Die Pleura visceralis war jedoch, wie auch die Pleura parietalis, auch im Strahlenfeld unverändert glatt, feucht und spiegelnd. In den Dosisgruppen über 20 Gy (Gruppe 2-4) war dieser braune Bezirk durch eine ca. 1 mm breite weiße Zone vom gesunden Gewebe abgegrenzt. In der Gruppe 4 (40 Gy) fanden sich in dem veränderten Bezirk zusätzlich kleine weiß-gelbliche Punkte mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 mm. Bei fast allen Tieren, besonders deutlich aber bei denjenigen Tieren der Gruppe 1 und 7 (20 Gy), die besonders lange überlebten, war das betroffene Lungengewebe gegenüber der Umgebung etwas eingesunken. Die beschriebenen Veränderungen fanden sich in der Regel gleichermaßen auf der rechten wie auf der linken Seite. Nur bei denjenigen Tieren aus den Gruppen 1 und 7 (20 Gy), die vor der 23. Woche nach Bestrahlung gestorben waren, war ausschließlich die linke Seite betroffen.

3.4.2 Sektionsbefunde der Gruppe 5 und 6 (10 und 15 Gy)

Die Sektion dieser beiden Gruppen ergab, wie auch die Klinik, ein grundsätzlich anderes Bild:

Bei allen Tieren beider Gruppen fand sich eine sehr große Leber mit stumpfen Rändern und angedeuteter Stauungszeichnung. Das mittlere Gewicht der Leber war in beiden Gruppen 17,5 g, also deutlich über den Mittelwerten der anderen Gruppen und auch über dem mit 5% des Körpergewichts angegebenen Normalwert (bei einem mittleren Körpergewicht von 250 g wären das 12,5 g).

Bei keinem Tier dieser Gruppen wurde ein Pleura- oder Perikarderguß gefunden. Das Herz erschien makroskopisch unauffällig, Gewicht und Größe lagen im Normbereich.

Veränderungen der Lunge wurden hier nur auf der Eintrittsseite beobachtet. Sie bestanden in kleinen weißlichen Fleckchen im Bereich des Strahlengangs, das umliegende Lungengewebe erschien unverändert.

3.4.3 Sektionsbefunde der Gruppe 8-10 (25 und 35 Gy)

Aus den Gruppen 8 (25 Gy) und 10 (35 Gy) wurden zwischen der 4. und 9. Woche nach Bestrahlung jede Woche zwei Tiere abgetötet. Die Tiere der Gruppe 9 (25 Gy) wurden zwischen der 10. und 19. Woche, also jede Woche ein Tier, abgetötet.

Das Ziel war, die Entstehung der pathologischen Veränderungen noch vor der klinischen Manifestation makroskopisch und mikroskopisch zu verfolgen.

Bei allen Tieren aus diesen Gruppen waren die Bauchorga-

ne unverändert. Pleura-, bzw. Perikardergüsse traten nicht vor der 8. Woche auf. Die Pleuraergüsse schienen um die 16. Woche ein Maximum zu erreichen, um dann wieder abzunehmen (Abb. 20).

Auch der Verlauf der Lungenreaktion war bei den Gruppen 8-10 (25 und 35 Gy) weitgehend ähnlich: Ab der 6. Woche nach der Bestrahlung erschien der bestrahlte Bereich gerötet, verfärbte sich dann bis zur 7. - 8. Woche braun und erschien ab der 10. Woche leicht geschrumpft. In einzelnen Fällen war der veränderte Bereich durch einen weißen Streifen vom gesunden Gewebe abgegrenzt.

3.5 GEWICHTSKONTROLLE, GRUPPE 1-4 (20, 30, 35 UND 40 GY) UND 11 (KONTROLLGRUPPE)

Der Verlauf des Körpergewichts zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen. Durch kleine Unterschiede im Ausgangsalter, bzw. Ausgangsgewicht, sind die Kurven gegeneinander parallel verschoben (Abb. 21).

In den ersten drei Wochen nach der Bestrahlung erlitten alle Tiere einen Gewichtsverlust, der vielleicht mit dem Streß der Bestrahlung und der Narkose zu erklären ist.

3.6 RÖNTGENAUFNAHMEN DES THORAX

Bei einer gesunden Ratte ist der Herzschatten auf dem p.-a. Röntgenbild (Abb. 22) deutlich abzugrenzen; das Herz hat eine dreieckige Form, die Herzspitze ist nach links

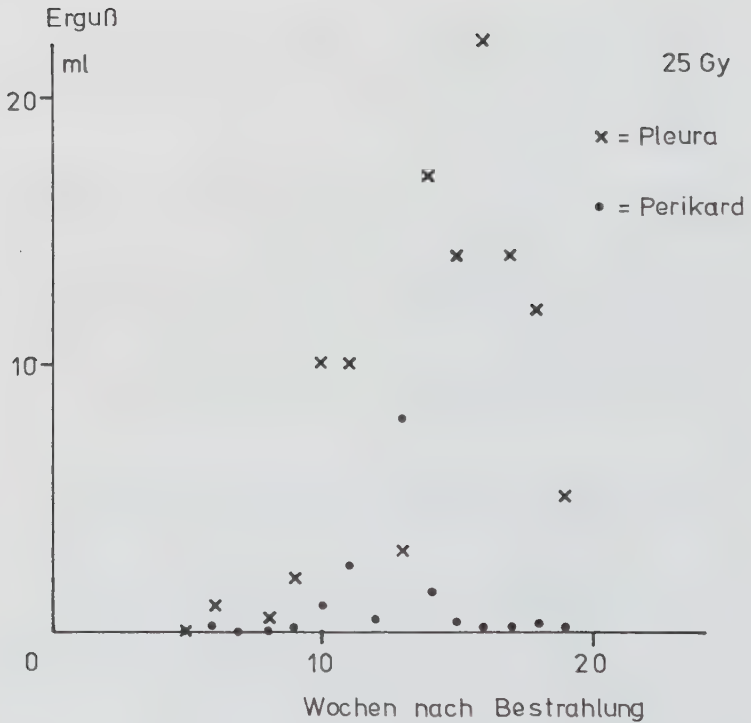


Abb. 20: Zeitliche Entwicklung von Pleura- und Perikardergüssen bei den mit 25 Gy behandelten Tieren. Jeder Punkt entspricht einem einzigen Tier

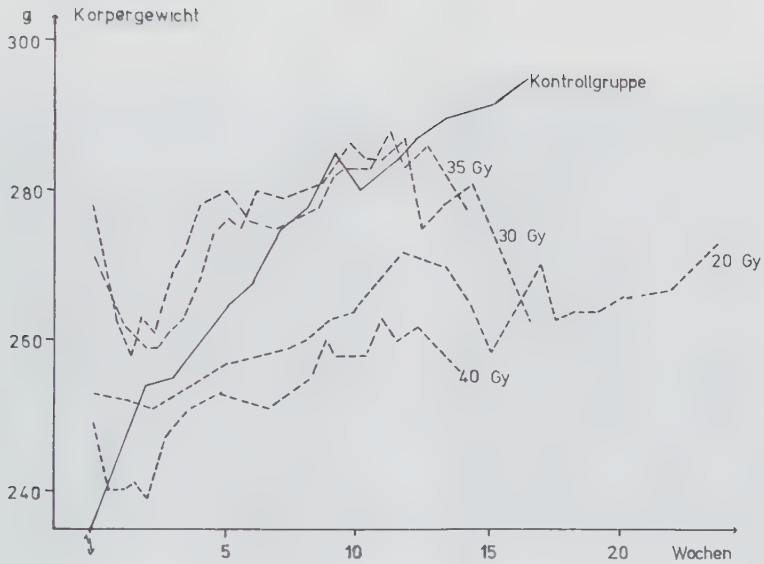


Abb. 21: Verlauf des mittleren Körpergewichts der Gruppen 1-4 und 11 (20, 30, 35, 40 Gy und Kontrollgruppe)

gerichtet und erreicht die Zwerchfellkuppel nicht. Im Vergleich zum Menschenherz erscheint das Rattenherz relativ breit. In frontaler Richtung nimmt es an seiner breitesten Stelle gut die Hälfte des Thoraxdurchmessers ein. Dies ist jedoch durch die Thoraxform der Ratte, d.h. durch den relativ geringen frontalen, im Vergleich zum sagittalen Durchmesser bedingt.

Die Röntgenbilder zeigten die Entstehung der Pleura- und Perikardergüsse. Die Pleuraergüsse (Abb. 24) stellten sich hier viel diffuser und unregelmäßiger dar als beim Menschen. Horizontale Flüssigkeitsspiegel wurden nicht gesehen; oft lagen verschattete Abschnitte über, d. h. cranial von den nicht verschatteten Abschnitten. Wahrscheinlich ist dies durch den schnellen Lagewechsel vom Hocken zum Hängen, von der waagerechten zur senkrechten Lage bedingt. Perikardergüsse (Abb. 23) stellten sich als Vergrößerung und Verplumpung des Herzschattens dar. Waren sowohl Perikard- als auch Pleura-raum flüssigkeitsgefüllt, war meist keine Abgrenzung der beiden Räume möglich.

Zur quantitativen Darstellung der Befunde wurde die gesamte Thoraxfläche und die verschattete Thoraxfläche planimetrisch vermessen. Die absolute verschattete Thoraxfläche wurde als Maßzahl des Befundes gewählt.

Bei den Tieren, die einen großen Pleuraerguß hatten, zeigte sich das vermehrte intrathorakale Volumen auch in einem flacheren Verlauf der Rippen. Die Verschmälerung des Thorax könnte auf eine vermehrte Beanspruchung der Atemmuskulatur im Bereich der 7./8. Rippe abwärts (Zwerchfellansatz!) zurückzuführen sein. Insgesamt ver-

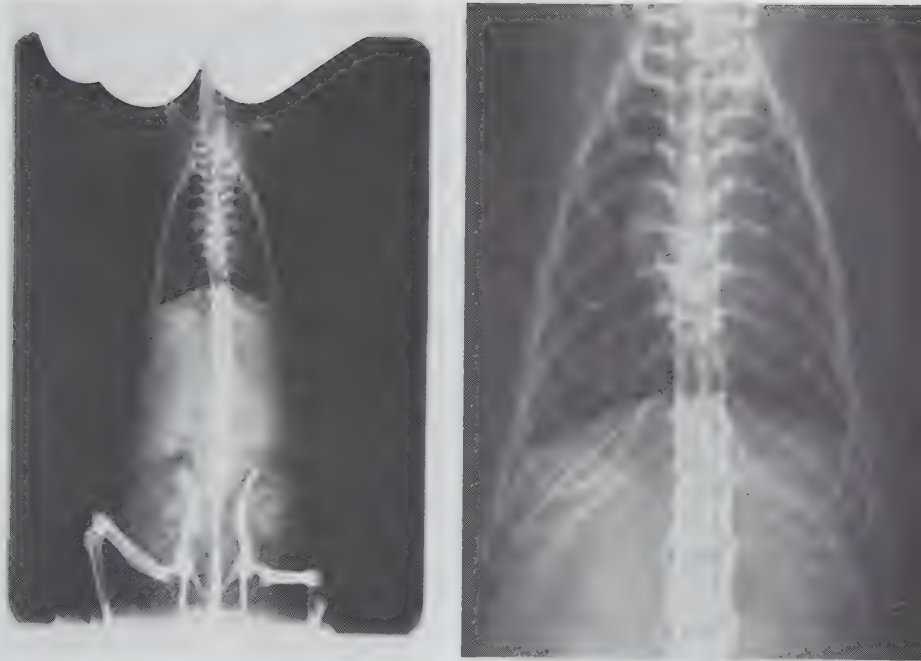


Abb. 22: Thorax p.-a. Röntgenaufnahme einer unbestrahlten Ratte

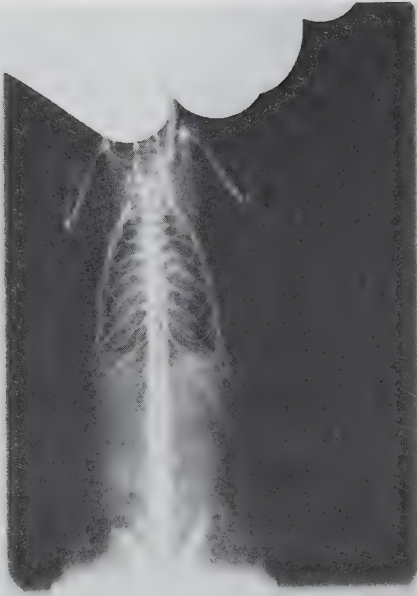


Abb. 23: Thorax p.-a. Röntgenaufnahme einer Ratte mit großem Perikarderguß 16 Wochen nach Bestrahlung mit 20 Gy

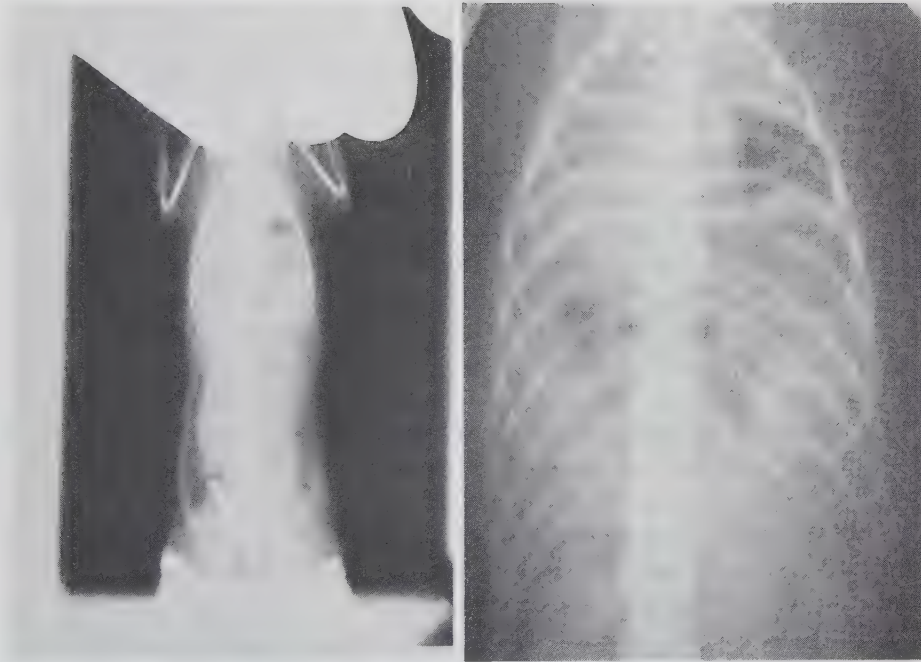


Abb. 24: Thorax p.-a. Röntgenaufnahme einer Ratte mit schwerem Pleuraerguß 13 Wochen nach Bestrahlung mit 20 Gy

ändert sich die Thoraxform mit zunehmender Verschattung von einem umgedrehten V in ein umgedrehtes U.

3.6.1 Röntgenbefunde der Gruppen 5-7 (10, 15 und 20 Gy)

Bei den Gruppen 5 und 6 (10 und 15 Gy) konnten innerhalb des ersten Jahres nach Bestrahlung, bzw. bis zum Zeitpunkt des Abtötens keine wesentlichen Veränderungen des Röntgenbefundes festgestellt werden. Geringe Schwankungen sind durch Inspiration und Expiration bedingt.

Alle Tiere der Gruppe 7 (20 Gy), die fortlaufend geröntgt wurden, entwickelten im Verlauf der ersten 15 Wochen nach der Bestrahlung eine starke Verschattung des Thorax. Diese erreichten zwischen der 14. und 15. Woche ein Maximum, um sich dann bei 4 der 5 regelmäßig untersuchten Tiere wieder weitgehend, wenn auch nicht vollständig, zurückzubilden. Das fünfte Tier war schon in der 15. Woche in einem so schlechten Zustand, daß es abgetötet werden mußte. Im weiteren Verlauf bis zur 44. Woche schwankte das Ausmaß der Verschattung bei den einzelnen Tieren immer wieder, ohne zum Normalbefund zurückzukehren und ohne noch einmal ein solches Maximum wie in der 14. und 15. Woche zu erreichen.

Abb. 25 stellt den Verlauf der Mittelwerte aus den einzelnen Gruppen dar. Ein zweites Maximum des Mittelwertes der Gruppe 7 (20 Gy) in der 49. Woche beruht nur auf 3 Werten, weil zwei der 5 beobachteten Tiere zu diesem Zeitpunkt schon verstorben waren.

Auch diese 3 Tiere entwickelten gleichzeitig mit der zunehmenden Verschattung das klinische Bild schwerer Dyspnoe und wurden abgetötet.

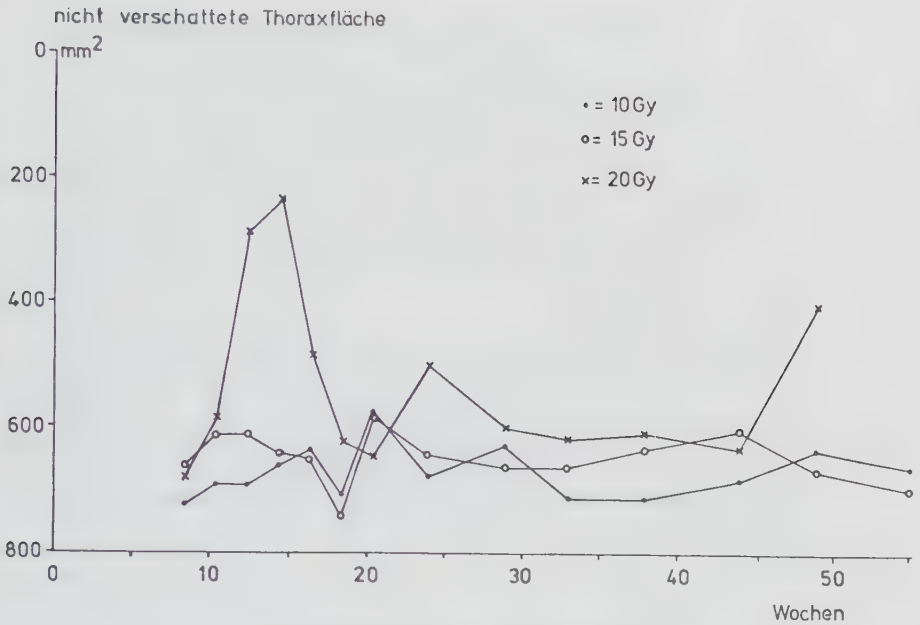


Abb. 25: Änderung der nicht verschatteten Thoraxfläche bei den mit 10, 15 und 20 Gy bestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert einer Gruppe von 5 Tieren, abgesehen von dem letzten Wert der 20 Gy Gruppe, der nur drei Tiere repräsentiert.

3.6.2 Röntgenbefunde der Gruppen 8-10 (25 und 35 Gy)

Die Tiere der Gruppen 8 und 10 (25 und 35 Gy) wurden zwischen der 4. und 9. Woche abgetötet und davor jeweils geröntgt. Ziel war der Vergleich der Röntgenbefunde mit denen der Sektion (Abb. 27). In Übereinstimmung mit den anderen Gruppen konnten hier in diesem Zeitraum keine Abweichungen vom normalen Röntgenbefund gefunden werden.

Die Tiere aus der Gruppe 9 (25 Gy) wurden zwischen der 10. und 19. Woche geröntgt und abgetötet. Die Röntgenbilder zeigen vor allem zwischen der 9. und der 16. Woche eine deutliche Verschattung (Abb. 26). Es zeigte sich eine enge Beziehung zwischen der verschatteten Thoraxfläche und dem gemessenen Volumen der Ergüsse (Abb. 27).

3.7 BESTIMMUNG DER KREATIN-KINASE

Da sich bei den wenigen untersuchten Tieren keine wesentlichen Unterschiede zwischen bestrahlten Tieren und unbehandelten Kontrolltieren ergab, wurden keine weiteren Bestimmungen durchgeführt. Sofern keine Traumata oder dergleichen vorliegen, kann davon ausgegangen werden, daß bei gleichbleibender Gesamt-CK sich auch die CK-MB Fraktion nicht geändert hat. Ein meßbarer Enzymanstieg wäre bei einem relativ kurzfristigen Untergang größerer Muskelmassen zu erwarten. Die Halbwertszeit der CK wird für den Menschen zwischen 6 - 19 Stunden angegeben (32, 48).

Davon ausgehend, daß sich dieser Wert für die Ratte zumindest in derselben Größenordnung bewegt bedeutet un-

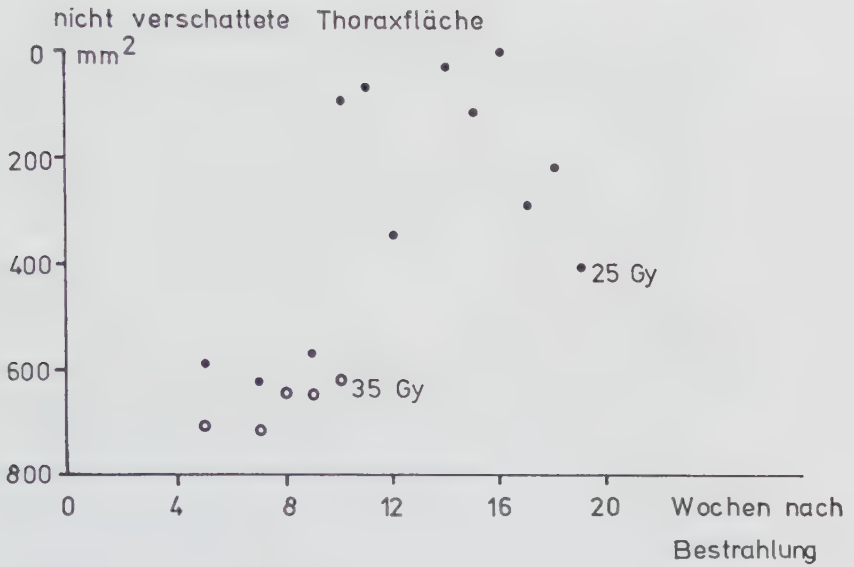


Abb. 26: Änderung der nicht verschatteten Thoraxfläche bei den mit 25 und 35 Gy bestrahlten Tiere. Jeder Punkt entspricht einem einzelnen Tier

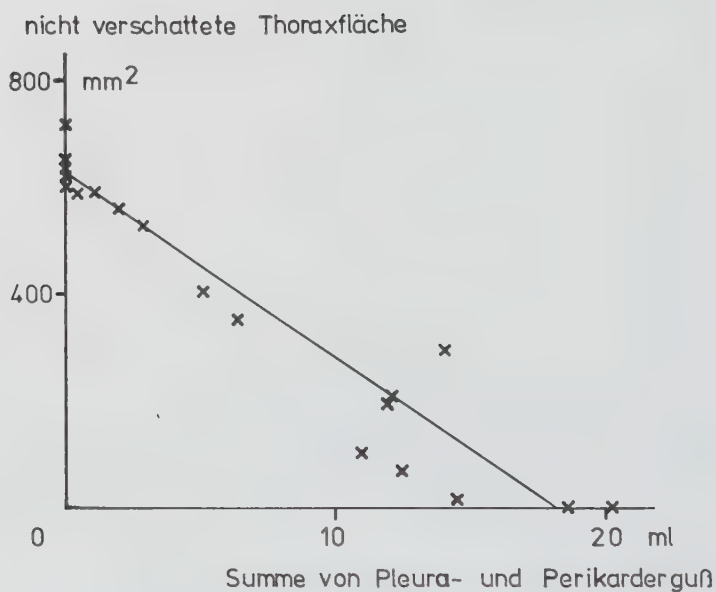


Abb. 27: Beziehung von Sektions- und Röntgenbefund nach 25 und 35 Gy

ser Befund, daß entweder kein Untergang von Muskelzellen vorliegt oder, daß derselbe über einen längeren Zeitraum schleichend vor sich geht.

3.8 HISTOLOGISCHE BEFUNDE AM HERZEN

3.8.1 Epikard

Das Epikard einer unbestrahlten gesunden Ratte besteht aus einem feinen Mesothel, mit ganz flachen länglichen Mesothelzellen, das vom Myokard durch eine schmale Bindegewebsschicht getrennt ist (Abb. 28).

Veränderungen des Epikards fanden sich nur bei Tieren, die mit mindestens 20 Gy bestrahlt worden waren: Stets vorhanden war eine Verdickung des Mesothels mit einer kugeligen Vorwölbung der sonst ganz flachen Zellkerne. Darüberhinaus wurden zwei unterschiedliche Reaktionsformen beobachtet:

- Eine deutliche Vermehrung der kollagenen Fasern unter dem Mesothel (Abb. 30).
- Eine Abhebung des verdickten Mesothels. In dem darunter liegenden Raum waren nur wenige kollagene Fasern, aber oft massenhaft Erythrozyten und vereinzelt auch Lymphozyten und größere lymphoide Zellen zu finden (Abb. 31)

Bei den präfinal abgetöteten Tieren konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen festgestellt werden. Die Verdickung des Mesothels war regelmäßig, die beiden anderen Erscheinungen waren wechselhaft, oft beide nebeneinander in einem Querschnitt zu beobachten.

Alle folgenden histologischen Abbildungen sind, soweit nicht anders angegeben, in einer 180 fachen Vergrößerung fotografiert worden.

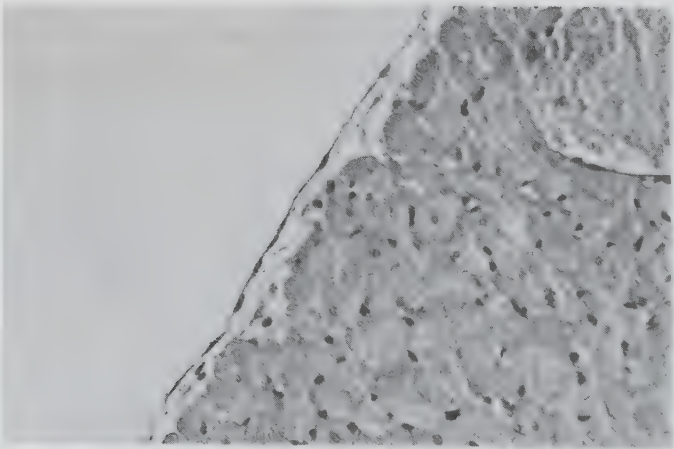


Abb. 28: Epikard eines unbehandelten Tieres, PAS Färbung

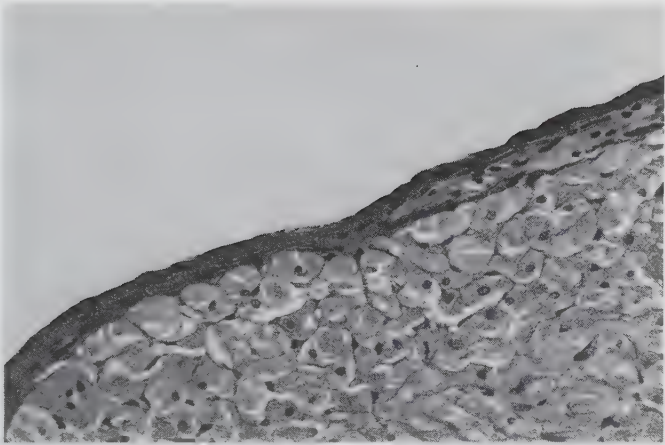


Abb. 29: leicht verdicktes Epikard eines mit 15 Gy bestrahlten Tieres, 7 Wochen nach der Bestrahlung, PAS Färbung

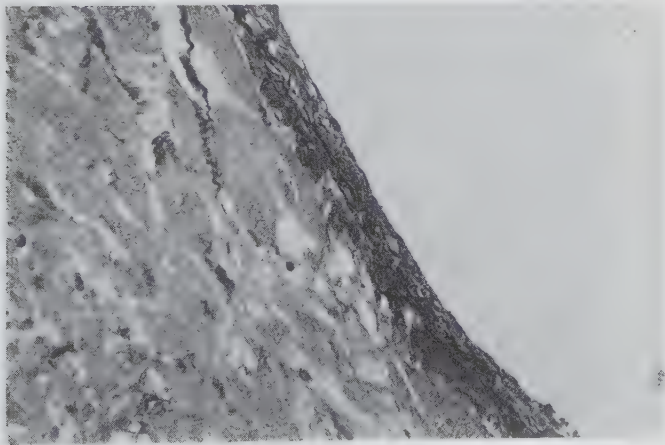


Abb. 30: Zunahme der kollagenen Fasern im Epikard eines mit 20 Gy bestrahlten Tieres, van Gieson elastica Färbung

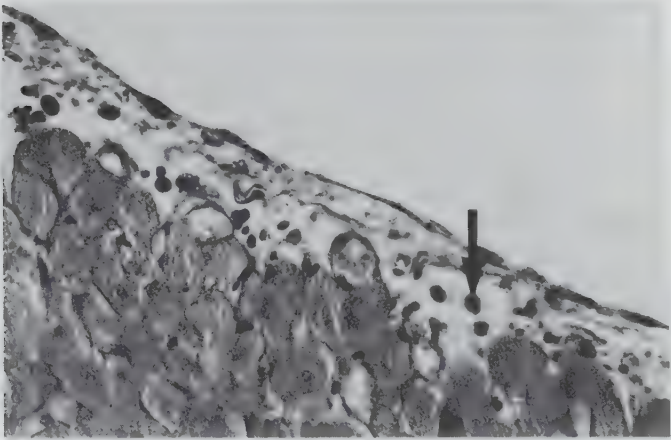


Abb. 31: Subepikardiales Ödem mit großen, lymphoiden Zellen (→); 15 Wochen nach 40 Gy, PAS Färbung

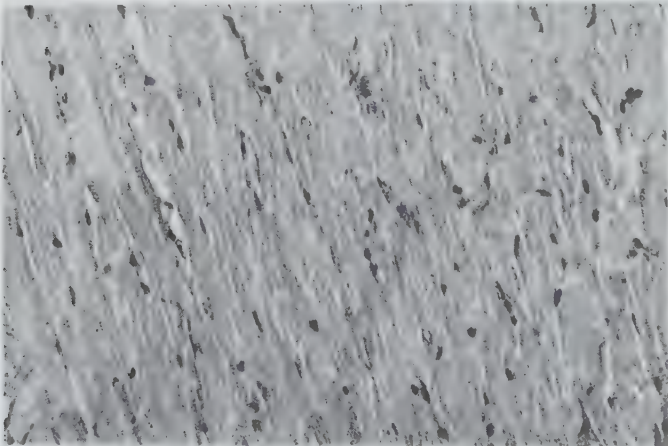


Abb. 32: Längsgeschnittenes Myokard eines unbehandelten Tieres, van Gieson Färbung

In den Gruppen 8 und 9 (25 und 35 Gy) war zu den früheren Zeitpunkten, also zwischen der 6. und 8. Woche nach der Bestrahlung meist nur eine geringe Abhebung des Mesothels mit einem darunterliegenden Ödem zu finden (Abb. 29). Eine stärkere Abhebung mit Erythrozyten-Ansammlungen trat erst später auf.

3.8.2 Myokard

Normalerweise liegen die Herzmuskelfasern im Längsschnitt wie auch im Querschnitt dicht aneinander. Zwischen den Muskelfasern liegt ein feines Netz von Bindegewebsfasern mit vielen Kapillaren (Endomysium) (4).

Zum Vergleich mit den folgenden Bildern zeigen Abb. 32 und 33 das Myokard eines unbehandelten Tieres.

3.8.2.1 Beschreibung der Veränderungen

Am Myokard fand sich ein fokaler Untergang von Muskelzellen. Sowohl der Schweregrad der Veränderungen innerhalb eines Fokus als auch die Ausdehnung desselben waren unterschiedlich. In diesen veränderten Bereichen lagen die Muskelfasern nicht mehr dicht aneinander, wie auf Abb. 32 und 33 zu sehen, sondern ließen Hohl- und Zwischenräume frei. Diese Hohlräume entstanden wohl auf mehrerlei Weise:

- Die Kapillaren waren weitgestellt
- Es fand sich eine Degeneration der Muskelfasern von sehr unterschiedlichem Ausmaß: sie reichte von einer feinblasigen Vakuolisierung bis hin zu einer völligen Entleerung der Sarkolemmschläuche.

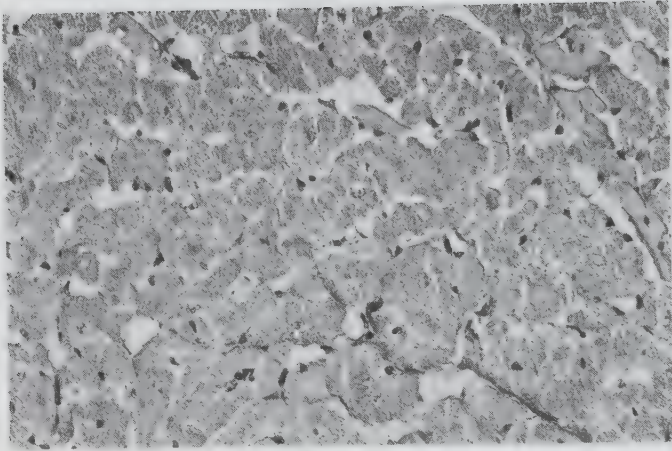


Abb. 33: Quergeschnittenes Myokard eines unbehandelten Tieres, van Gieson elastica Färbung

- Außerdem zeigte sich eine Verschmälerung bzw. Atrophie der Muskelfasern.

In den betroffenen Bereichen waren häufig oft massive Diapedeseblutungen zu finden. Die Erythrozyten waren sowohl zwischen als auch innerhalb der zerstörten Muskelfasern anzutreffen (Abb. 36). Leukozyten wurden nicht, oder nur vereinzelt gesehen.

Allererste Veränderungen waren bei 25 Gy um die 9. bis 13. Woche zu finden. Zunächst waren sehr kleine Herde, die nur geringfügig verändert waren, zu sehen. Im Lauf der Zeit nahm sowohl die Größe und die Anzahl der Herde als auch die Schwere der Veränderungen zu. Schließlich wurde in allen präfinalen Tieren ein bestimmtes Maximum erreicht, unabhängig von der Dosis.

Diese Veränderungen sollen anhand der Abbildungen genauer beschrieben werden.

1 Punkt: Zwischen den Muskelfasern erscheinen kleine Zwischenräume: Die Kapillaren sind dilatiert (z.B. a in Abb. 34), einzelne Muskelfasern zeigen Vakuolen (z.B. in Abb. 34), die meisten Fasern erscheinen jedoch unverändert.

2 Punkte: Freie Räume und Muskelfasern halten sich im Querschnitt ungefähr die Waage (Abb. 35). Im Längsschnitt (Abb. 36) zeigt sich ein Verlust der Querstreifung von Muskelfasern und eine beginnende blasige Auflösung im Inneren mancher Fasern (in Abb. 36).

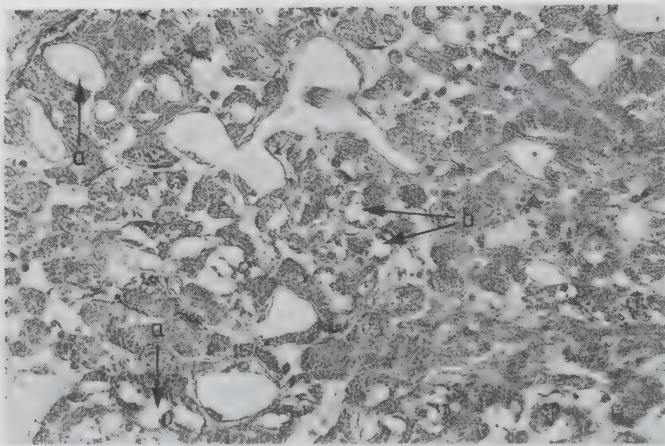


Abb. 34: Quergeschnittenes, leicht verändertes Myokard
(1 Punkt).

a weist auf dilatierte Kapillaren

b weist auf Hohlräume im Inneren von Muskelfa-
serbündeln (Vakuolen), van Gieson elastica
Färbung

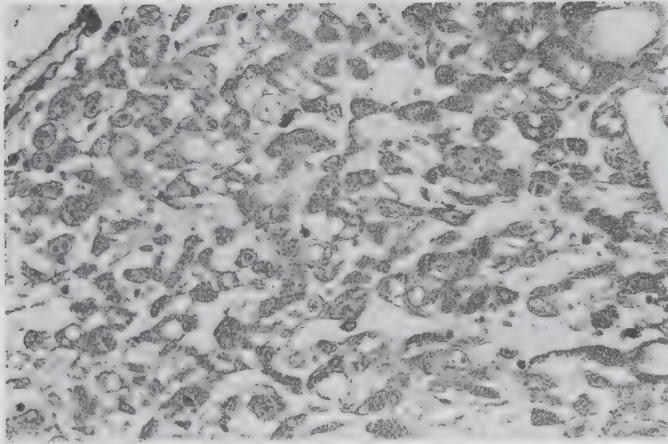


Abb. 35: quergeschnittenes Myokard; Muskelfasern und Hohlräume halten sich die Waage (2 Punkte), van Gieson elastica Färbung

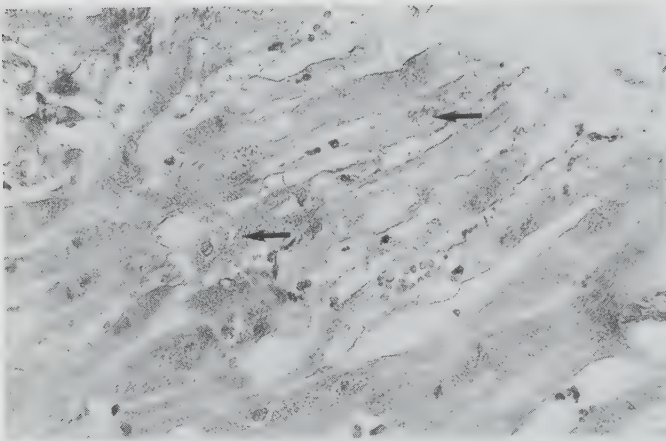


Abb. 36: Längsgeschnittene Muskelfasern: die Pfeile weisen auf die beginnende blasige, bzw. schollige Auflösung im Inneren der Muskelfasern (2 Punkte), van Gieson elastica Färbung

3 Punkte: Im Bereich des Fokus sind nur noch wenige unverändert erscheinende Muskelfasern zu sehen (Abb. 37). Ein Teil der Fasern wird vom Randbereich auf das Zentrum des Fokus zu immer schmaler, um sich dann ganz zu verlieren (in Abb. 38 mit a bezeichnet). Andere Fasern sind im Randbereich des Fokus zunächst kleinblasig verändert, um sich im Zentrum in größeren Vakuolen (b in Abb 39) oder gänzlich aufzulösen. Es scheint nur die äußere Hülle der Muskelfasern, der Sarkolemmschlauch, bestehen zu bleiben. Dazwischen und innerhalb dieser leeren Schläuche sind oft einzelne oder massenhaft Erythrozyten zu finden (Abb. 38).

4 Punkte: Hier findet sich eine vollständige Zerstörung und Auflösung des Muskelgewebes. Es bleibt nur noch ein lockeres Gerüst von entleerten Sarkolemmschläuchen zurück (Abb. 40, 41), oft mit Erythrozyten durchsetzt (Abb. 42). Dazwischen sind noch ganz vereinzelt sehr bizarr geformte Muskelfasern oder Teile von Muskelfasern verblieben (a in Abb. 41). Manchmal finden sich auch ganz ödematöse Bereiche, in denen keinerlei Struktur mehr erkennbar ist (Abb. 42).

3.8.2.2 Ausdehnung der Veränderungen

Da für die funktionelle Wirksamkeit eines Herzmuskelschadens die Ausdehnung desselben sicher von entscheidender Bedeutung ist, wurde dieses Kriterium gesondert, ebenfalls mit einem Punktesystem beurteilt. Als Bei-

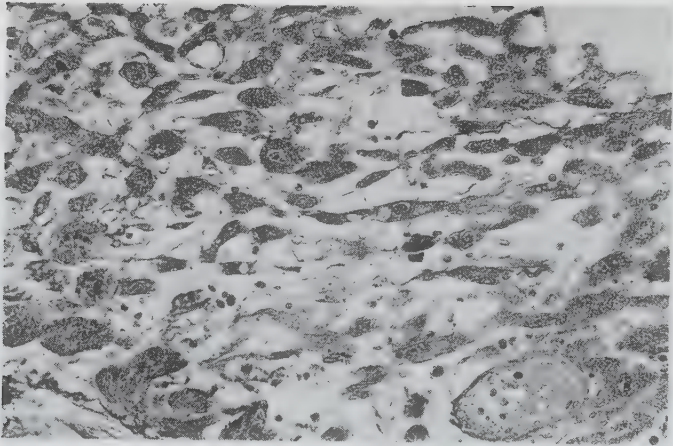


Abb. 37: Quer- bzw. schräg angeschnittene Muskelfasern
(3 Punkte), van Gieson elastica Färbung

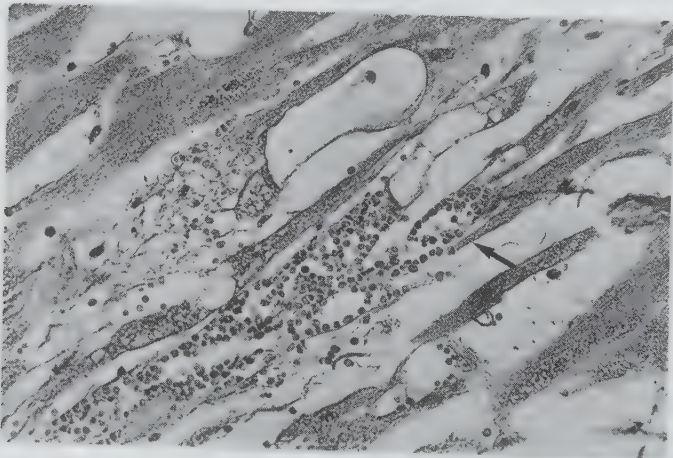


Abb. 38: Randbereich eines Fokus:
a zeigt eine Muskelfaser, die sich immer wei-
ter verjüngt und sich dann ganz auflöst (3
Punkte), van Gieson elastica Färbung

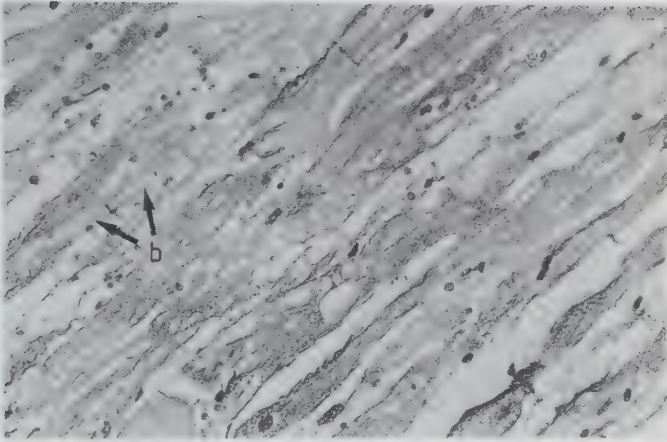


Abb. 39: Vakuolisierung der Muskelfasern im Randbereich eines Fokus. → b (3 Punkte), van Gieson elastica Färbung

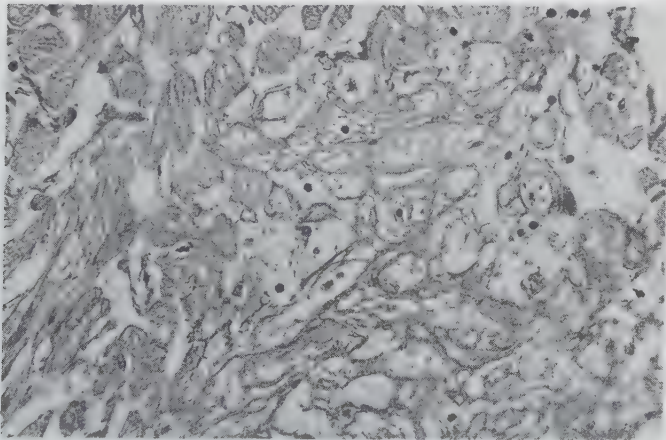


Abb. 40: Quergeschnittenes, schwer zerstörtes Myokard (4 Punkte), van Gieson elastica Färbung

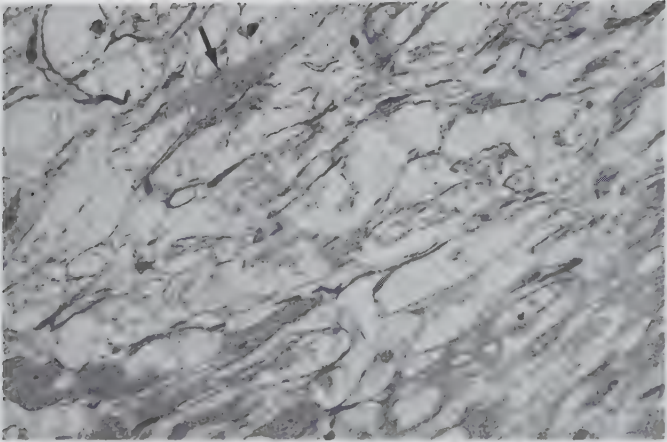


Abb. 41: Längsgeschnittenes Myokard; der Pfeil weist auf einzel zurückgebliebene, bizarr geformte Muskelfaser (4 Punkte), van Gieson elastica Färbung

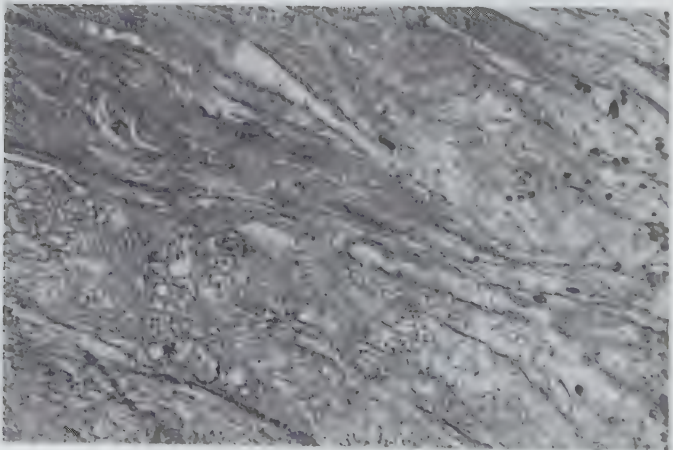


Abb. 42: Auflösung der Muskelstruktur (4 Punkte), van Gieson elastica Färbung

spiel für die Ausdehnung und die Lokalisation sind einzelne histologische Schnitte vergrößert und nachgezeichnet worden. Die veränderten Bereiche sind schraffiert dargestellt. Ihre Flächen sowie die Flächen der gesamten Querschnitte wurden jeweils ausgemessen.

1 Punkt: Ein bis zwei kleine Bereiche sind betroffen. Abb. 43 stellt den untersten der drei Querschnitte eines Herzens dar, das mit 40 Gy bestrahlt worden ist. Ein Vergleich mit der Abb. 44 und 49, die den mittleren, bzw. den obersten Querschnitt des gleichen Herzens darstellen zeigt, daß die verschiedenen Schichten eines Herzens in sehr unterschiedlichem Ausmaß geschädigt sein können.

2 Punkte: Hier sind bis zu drei kleinere Bereiche verändert, in jedem Fall weniger als ein Viertel des Querschnitts. Abb. 44 zeigt die mittlere Schicht eines 40 Gy bestrahlten Tieres. Der Schaden dehnt sich hauptsächlich in der Wand des rechten Ventrikels und im vorderen, subepikardialen Anteil des linken Ventrikels aus.

3 Punkte: Mehrere kleinere oder größere Bereiche sind betroffen, meistens ungefähr $1/4$ der Querschnittsfläche, höchstens jedoch die Hälfte. Abb. 45 und 46 zeigen den apikalen und den mittleren Querschnitt desselben Tieres, das mit 20 Gy bestrahlt worden war. Die Verteilung des Schadens in beiden Querschnitten ist relativ ähnlich: Ein großer Teil der Wand des

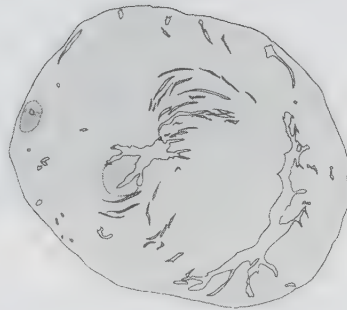
linken Ventrikels ist subepikardial und auch in den tieferen Schichten der Muskulatur verändert. Auch die veränderten Bereiche im Septum sind ähnlich angeordnet. Man kann vermuten, daß sich hier derselbe Herd über die beiden Schnittebenen ausdehnt.

Abb. 47 und 48 zeigen ebenfalls den untersten und den mittleren Querschnitt eines Herzens, das 19 Wochen zuvor mit 25 Gy bestrahlt worden war. Bei beiden Schnitten ist das Septum am schwersten betroffen, einmal in die Wand des rechten, das andere Mal des linken Ventrikels ausstrahlend.

4 Punkte: Insgesamt ist mehr als die Hälfte der Querschnittsfläche geschädigt (Abb. 49).

1.2.3 Lokalisation

Wie aus den Abbildungen 43 bis 49 hervorgeht, lassen sich keine eindeutigen Prädilektionsorte für den Myokardschaden angeben. Kleinere, nur leicht veränderte Bereiche, wie sie bei den Tieren aus den Gruppen 8 und 9 (25 und 35 Gy) zu frühen Zeitpunkten gefunden wurden, sind eher subepikardial zu finden, oft im ventralen Abschnitt des Septums. Schwere Schäden bei Tieren, die die Bestrahlung lange Zeit überlebt haben (z.B. nach 15 Gy), betreffen eher die inneren Schichten des Herzmuskels.



Nr 36 2.5 %

Abb. 43: Apikaler Querschnitt eines mit 40 Gy bestrahlten Tieres, 15 Wochen nach der Bestrahlung der schraffierte Bereich entspricht leichten histologischen Veränderungen



Abb. 44: mittlerer Querschnitt eines mit 40 Gy bestrahlten Tieres, 15 Wochen nach Bestrahlung
der schraffierte Anteil ist histologisch
schwer verändert (3 Punkte)



Abb. 45: Apikaler Querschnitt eines mit 20 Gy bestrahlten Tieres, 34 Wochen nach Bestrahlung



Nr 68 29%

Abb. 46: mittlerer Querschnitt des in Abb. 45 dargestellten Herzens. In beiden Querschnitten lagen schwere histologische Veränderungen (3 Punkte) vor.



Nr 100 23%

Abb. 47: apikaler Querschnitt eines mit 25 Gy bestrahlten Herzens 19 Wochen nach Bestrahlung



Nr. 100 24 %

Abb. 48: Mittlerer Querschnitt des in Abb. 47 dargestellten Herzens. In beiden Querschnitten waren deutliche bis schwere histologische Veränderungen zu sehen (2 und 3 Punkte)



Nr. 36 72 %

Abb. 49: Cranialer Querschnitt eines mit 40 Gy bestrahlten Herzens 15 Wochen nach Bestrahlung. Mehr als die Hälfte der Querschnittsfläche sind schwer verändert.

1.2.4 Semiquantitative Auswertung der histologischen Befunde

Für jedes Tier wurde aus den drei Querschnitten durch das Herz sowohl eine Summe von Punkten für den Schweregrad der Veränderungen als auch für die Ausdehnung derselben ermittelt. Das Produkt dieser beiden Zahlen soll für jedes Tier als Maß für den Myokardschaden und als Vergleichsgröße dienen.

In Abb. 50 sind die Maßzahlen derjenigen Gruppen, bzw. Tiere dargestellt, die präfinal abgetötet wurden. Es zeigt sich keine Abhängigkeit der Maßzahl für die histologischen Veränderungen von der Strahlendosis.

Aus Abb. 50 ist ersichtlich, daß auch aus relativ niedrigen Bestrahlungsdosen von 20 und 15 Gy schwere Schäden des Myokards resultieren. Qualitativ konnte kein Unterschied festgestellt werden, z.B. zwischen einem Tier, das mit 30 Gy bestrahlt wurde und nach 15 Wochen getötet wurde, und einem Tier, das mit nur 15 Gy bestrahlt wurde und nach mehr als einem Jahr nach Bestrahlung abgetötet wurde.

Anhand der Gruppen 8-10 (25 und 35 Gy) kann die zeitliche Entwicklung der histologischen Veränderungen verfolgt werden (Abb. 51).

Abb. 51 und 52 zeigen, daß die histologischen Veränderungen sich in beiden Gruppen (25 und 35 Gy) langsam, im Lauf der Zeit entwickeln. Bei einer Bestrahlungsdosis von 25 Gy sind leichte Veränderungen zwischen der 8. und 11. Woche nach der Bestrahlung, deutliche Veränderungen jedoch erst ab der 13. Woche zu sehen. Die Gruppe, die

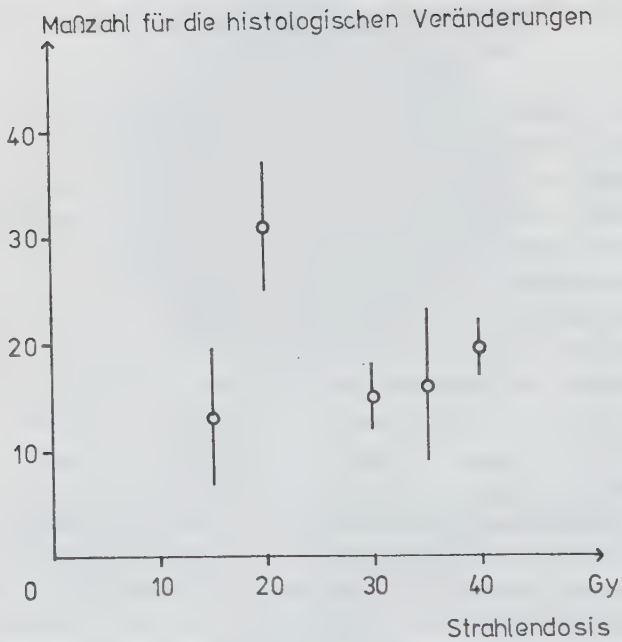


Abb. 50: Ausmaß der histologischen Veränderungen bei präfinal abgetöteten Tieren in Abhängigkeit von der Strahlendosis. Es sind Mittelwerte und Eckwerte der Dosisgruppen dargestellt

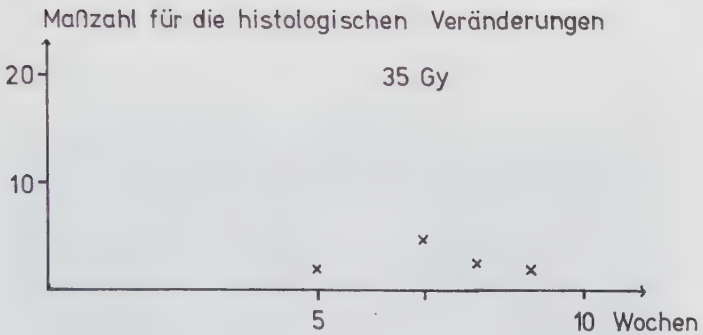


Abb. 51: Ausmaß der histologischen Veränderungen bei der Gruppe 10 (35 Gy) in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlung. Einzelwerte

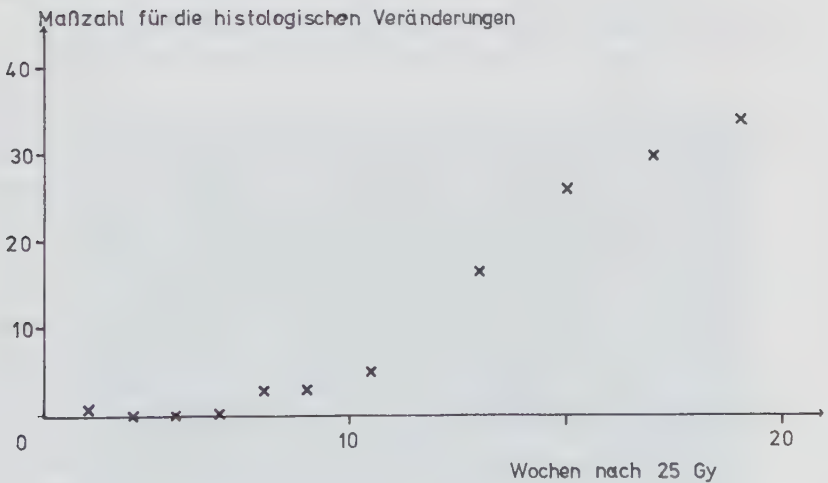


Abb. 52: Ausmaß der histologischen Veränderungen bei den Gruppen 8 und 9 (25 Gy) in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlung. Einzelwerte

mit 35 Gy bestrahlt worden war, wurde nur bis zur 11. Woche nach der Bestrahlung verfolgt (Abb. 51).

3.9 GEFÄSSE

3.9.1 Große und mittlere Gefäße

An größeren Arterien und an größeren Venen waren bei den bestrahlten Tieren keinerlei Unterschiede gegenüber unbestrahlten Kontrolltieren zu sehen.

3.9.2 Kleine Gefäße

In den Bereichen geschädigter Herzmuskulatur waren auch erheblich veränderte kleine Gefäße zu finden.

Die Wandstruktur, bei Arteriolen normalerweise aus einer inneren Endothelzellschicht und einer Schicht glatter Muskelfasern bestehend (Abb. 53), war aufgelöst. Es waren keine Zellkerne mehr zu sehen. Die gesamte Wand war zum Teil stark verdickt, zu Ungunsten des Gefäßlumens. Die Struktur der Wand war entweder wie aus Lamellen zwiebelschalenartig zusammengesetzt (Abb. 54) oder sie war homogen (fibrinoide Nekrose, Abb. 55 a). Die Gefäßwand stellte sich in der van Gieson elastica Färbung gelb, in der PAS Färbung violett dar. Die Tunica externa war jedoch immer unverändert, d.h. die kollagenen Fasern waren nicht vermehrt. Vereinzelt fanden sich teilweise oder vollständig thrombosierte Gefäße (Abb. 55 b). Oft sind in der direkten Umgebung solcher geschädigten Gefäße größere Diapedeseblutungen vorhanden. Vielleicht besteht ein Zusammenhang zwischen der Verände-

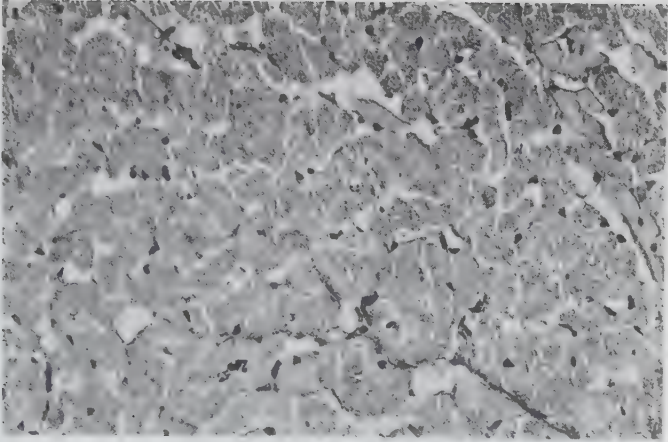


Abb. 53: Unbestrahltes Myokard mit normalen Gefäßen
(=Abb. 33), van Gieson elastica Färbung

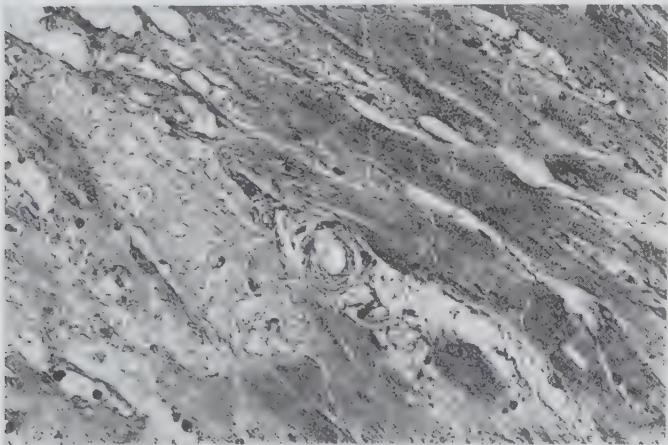


Abb. 54: Geschädigtes Gefäß in der Nähe von Herzmuskel-
nekrosen nach Bestrahlung. Die Gefäßwand ist
zwiebelschalenartig verdickt, van Gieson ela-

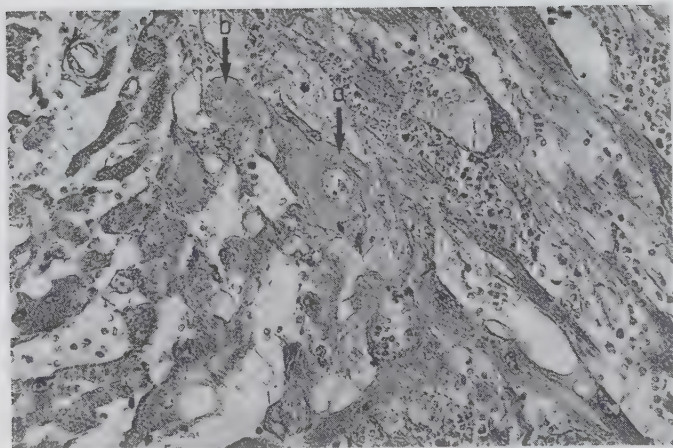


Abb. 55: a und b zeigen zwei geschädigte Gefäße inmit-
ten einer Herzmuskelnekrose; eines der Gefäße
(b) ist fast verschlossen, van Gieson elastica
Färbung

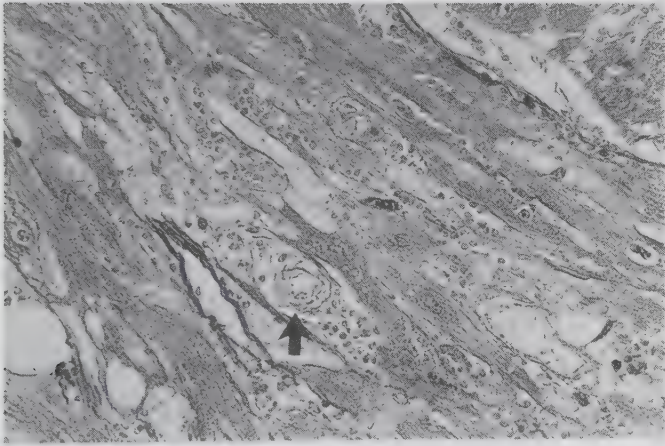


Abb. 56: Der Pfeil zeigt ein leicht verändertes Gefäß mit Diapedeseblutungen, van Gieson elastica Färbung

rung der Gefäßwand und dem Austritt von Erythrozyten (Abb.56).

Bei so weitgehenden Veränderungen konnte nicht mehr festgestellt werden, um welche Art von Gefäß es sich ursprünglich gehandelt hatte. Da aber nie eine Membrana elastica interna zu sehen war und das Kaliber der geschädigten Gefäße eher klein war, können es nur Arteriolen, Venen oder Kapillaren gewesen sein.

Es waren auch Übergangsformen vom normalen Gefäß zu der beschriebenen Schädigung zu sehen: Ein Verschwinden des Endothels bei noch vorhandenen Zellkernen in der Tunica media und nur leicht verdickter Gefäßwand.

In Bereichen unveränderter Herzmuskulatur fanden sich auch keine Veränderungen der Gefäße. Dichte und Schwere der Gefäßschäden scheinen mit dem Maß an Zerstörung der Muskulatur ebenfalls zuzunehmen.

Zwischen den Dosisgruppen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

3.9.3 Kapillardichte

Zur Untersuchung der Kapillardichte wurde bei einer 1000 fachen Vergrößerung die mittlere Anzahl von Kapillaren pro Gesichtsfeld bestimmt: Von jedem Tier wurden in allen drei Querschnitten des Herzens in 5 jeweils gleich angeordneten Gesichtsfeldern die angeschnittenen Kapillaren gezählt. Kriterium für eine Kapillare waren die PAS positive Basalmembran mit einer Endothelzelle. Da die Kapillaren meist parallel zu den Muskelfasern verlaufen, sind in Abschnitten längs getroffener Musku-

latur weniger Kapillaren zu zählen, als dort, wo die Muskelfasern quer geschnitten wurden. Aus diesem Grund wurden von jedem Querschnitt 4 Gesichtsfelder mit quer angeschnittenen Muskelfasern und nur ein Gesichtsfeld mit längs getroffenen Muskelfasern ausgezählt.

Die Untersuchung wurde insgesamt an 17 bestrahlten und an 3 unbestrahlten Tieren durchgeführt.

Abb. 57 zeigt die Abhängigkeit der Kapillardichte von der Strahlendosis bei präfinal abgetöteten Tieren. Die Kapillardichte nimmt mit wachsender Dosis zunächst stark, im Bereich höherer Dosen nur mehr weniger stark ab.

3.9.4 Zusammenhang zwischen der Kapillardichte und dem Ausmaß des Herzmuskelschadens

Die Verminderung der Kapillardichte nach Bestrahlung könnte eine der Ursachen für den oben beschriebenen Schaden am Myokard darstellen. In Abb. 58 ist die Kapillardichte gegenüber der Maßzahl für die histologischen Veränderungen des Myokards des jeweiligen Tieres aufgetragen. Offensichtlich besteht kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen.

3.9.5 Zusammenhang zwischen Kapillardichte und Überlebenszeit

In Abb. 59 ist die mittlere Überlebenszeit gegenüber der mittleren Kapillardichte jeweils einer Dosisgruppe gegeneinander aufgetragen. Es besteht eine Korrelation

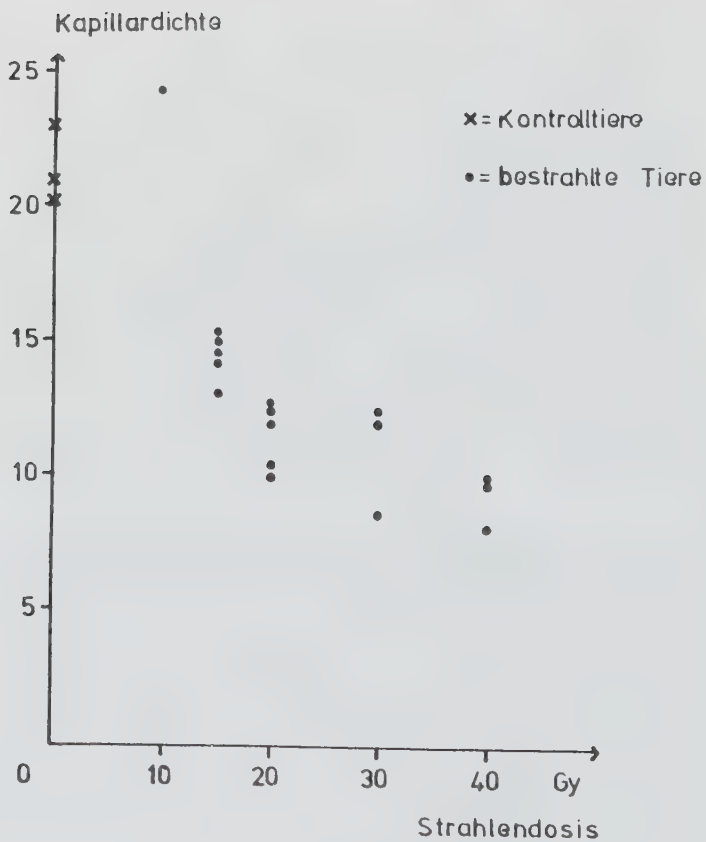


Abb. 57: Abhängigkeit der Kapillardichte zum Todeszeitpunkt von der Bestrahlungsdosis. Einzelwerte

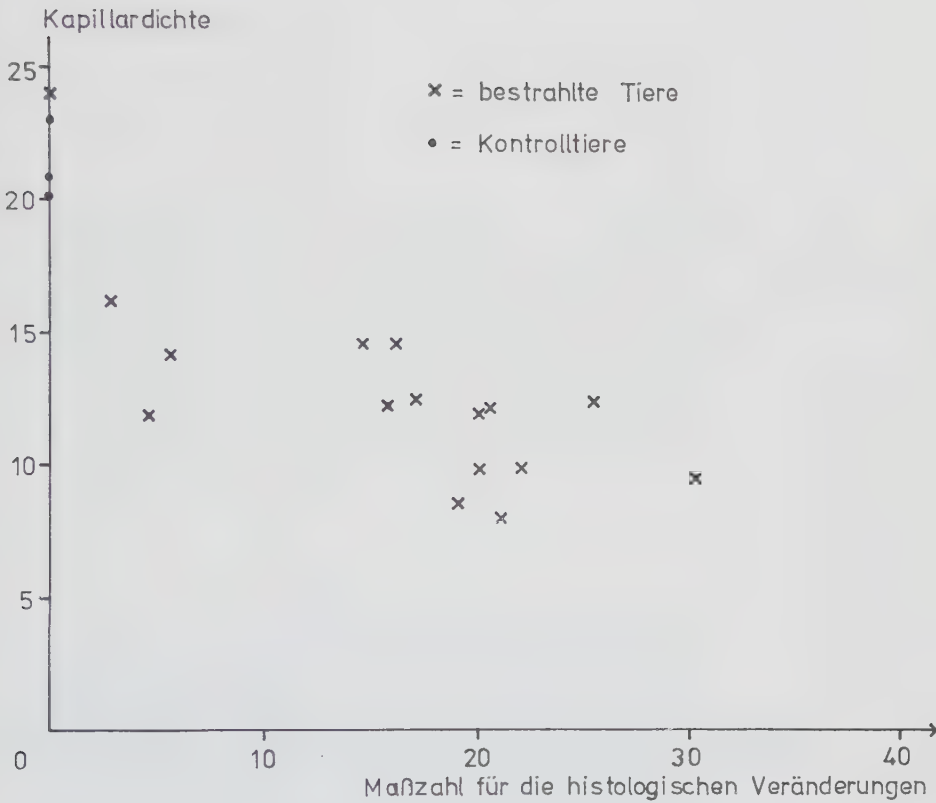


Abb. 58: Zusammenhang zwischen der Kapillardichte pro Gesichtsfeld und dem Ausmaß der histologischen Veränderungen des Myokards. Einzelwerte

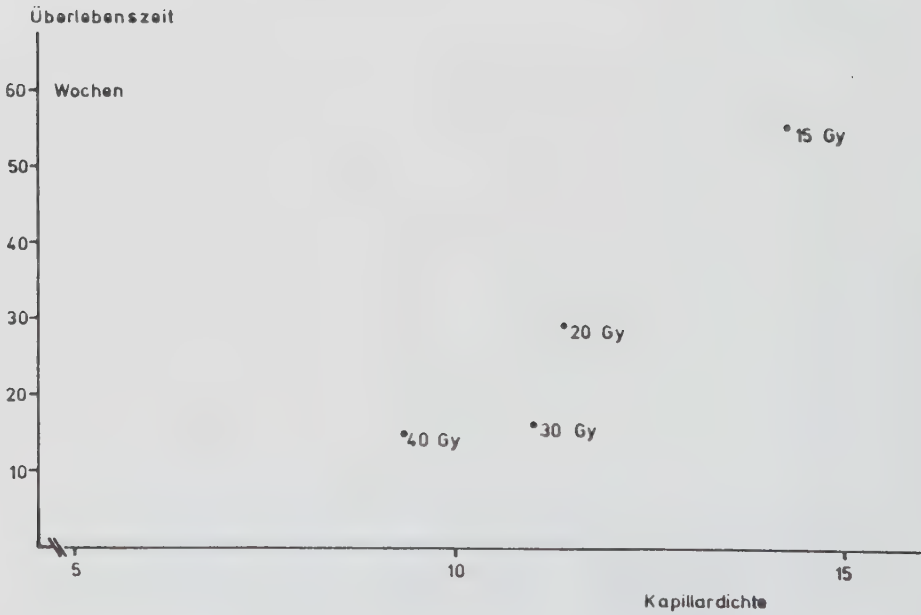


Abb. 59: Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Kapillardichte. Es sind die Mittelwerte der einzelnen Dosisgruppen dargestellt

der beiden Merkmale, die durch ihre Dosisabhängigkeit erklärt ist.

3.10. LUNGE

Beidseits des Herzens wurde auch Lungengewebe bestrahlt. Durch die Atemexkursionen lag aber nur ein kleiner Abschnitt immer innerhalb des Strahlenfeldes und hat damit die volle Dosis erhalten. Ein wohl größerer Anteil erhielt, je nach Atemtätigkeit, nur einen Bruchteil der Strahlendosis. In den histologischen Präparaten der Lunge sind deshalb in einem Organ ganz unterschiedlich heftig reagierende Abschnitte nebeneinander zu finden.

3.10.1 Befunde der präfinal abgetöteten Tiere, Gruppe 1-7 (10, 15, 20, 30, 35, und 40 Gy)

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen waren mehr quantitativer als qualitativer Natur. Bei allen Tieren fand sich, angrenzend an unverändertes Gewebe (Abb.60), eine Zone, in der die Alveolarwände verdickt waren und die Kapillaren voll von Erythrocyten, d.h. hyperämisch waren. Bei den Gruppen 5 und 6 (10 und 15 Gy) war diese Veränderung im gesamten bestrahlten Abschnitt zu beobachten (Abb. 61).

In höheren Dosisgruppen war ein keilförmiger Bereich von einer Zone der eben beschriebenen Veränderung eingeschlossen, der in stärkerem Maß betroffen war: Zwischen den leicht verdickten, oft mit Lymphozyten infil-

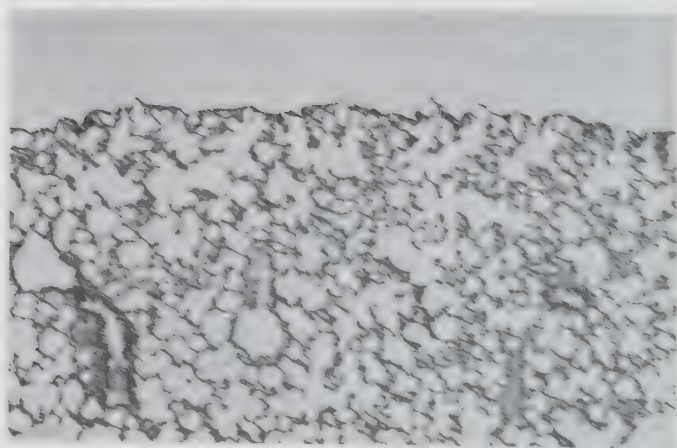


Abb. 60: Lunge eines unbehandelten Tieres. 30 Felder.
100fache Vergrößerung

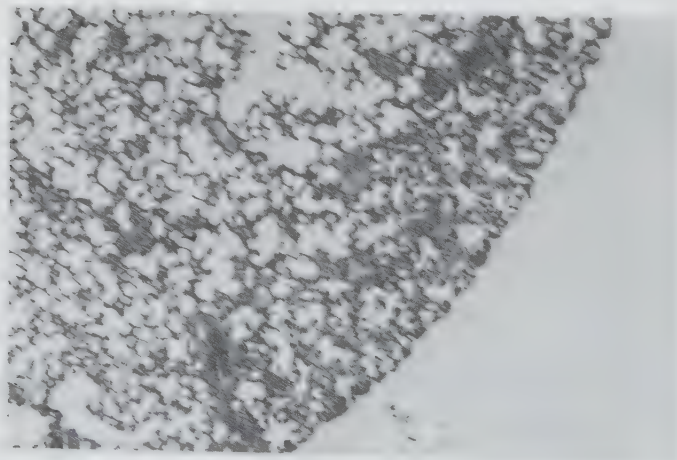


Abb. 61: Lunge eines am 15. G. behandelten Tieres.
Verdrängung des Kapillarsystems. 30 Felder.
100fache Vergrößerung

trierten Alveolarwänden waren viele Schaumzellen zu finden; In den Alveolen war ein homogenes Ödem. In der Umgebung größerer Gefäße und Bronchiolen fanden sich manchmal kleine Ansammlungen von Lymphozyten (Abb. 62).

Die Pleura visceralis erschien in den veränderten Bereichen etwas verdickt, die Kerne der Mesothelzellen kugelig (Abb. 63).

Zwischen den Gruppen 1-4 und 7 (20, 30, 35 und 40 Gy) konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Aus jeder Gruppe wurden zwei Tiere untersucht und bei allen ergab sich ungefähr derselbe Befund.

3.10.2 Befunde der Gruppen 8 und 9 (25 Gy)

Ab der 5.-7. Woche nach der Bestrahlung fanden sich verdickte und gestaute Alveolarwände. Ab der 8. Woche hob sich ein keilförmiger Bereich mit intraalveolärem Ödem ab.

3.10.3 Befunde der Gruppe 10 (35 Gy)

Hier war schon ab der 5. Woche nach Bestrahlung das volle Bild der beschriebenen Lungenreaktion mit Verdickung der Alveolarwände, Hyperämie, Infiltration und Ödem zu sehen. Zwischen den zu unterschiedlichen Zeitpunkten seziierten Tieren (5.-9. Woche nach Bestrahlung) bestand kein deutlicher Unterschied.

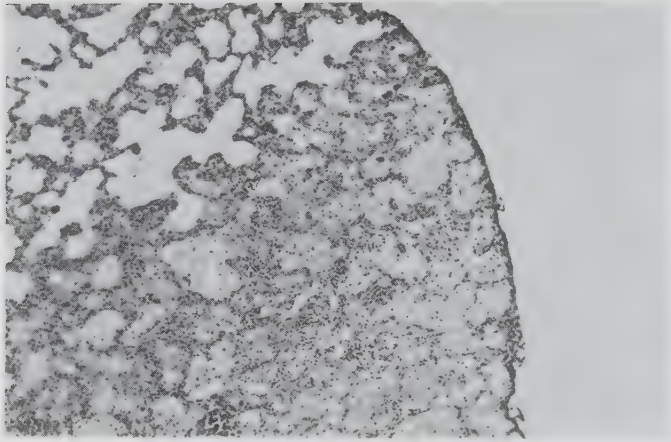


Abb. 62: Lunge eines mit 35 Gy bestrahlten Tieres
intraalveoläres Ödem und lymphozytäre Infil-
tration, HE Färbung, 100fache Vergrößerung

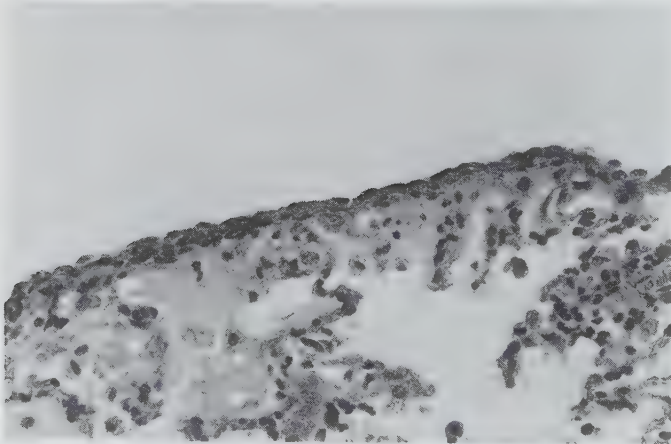


Abb. 63: Verdickte Pleura visceralis eines mit 35 Gy
bestrahlten Tieres, HE Färbung

3.11 LEBER

Bei den Gruppen 2-4 (30, 35 und 40 Gy) und bei den Gruppen 8-10 (25 und 35 Gy) war die Leber auch histologisch immer völlig unauffällig (Abb. 64).

In der Gruppe 1 und 7 (20 Gy) waren Veränderungen nur bei den drei Tieren zu sehen, die am längsten überlebt haben und bei denen schon das große Lebergewicht aufgefallen war: Die Lebersinusoiden um die Zentralvene herum waren etwas erweitert und manchmal mit Erythrozyten ausgefüllt. Stauungsstraßen lagen nicht vor. Bei den Tieren der Gruppen 5 und 6 (10 und 15 Gy) war ein ähnliches Bild zu finden (Abb. 65 im Vergleich zu Abb. 64).

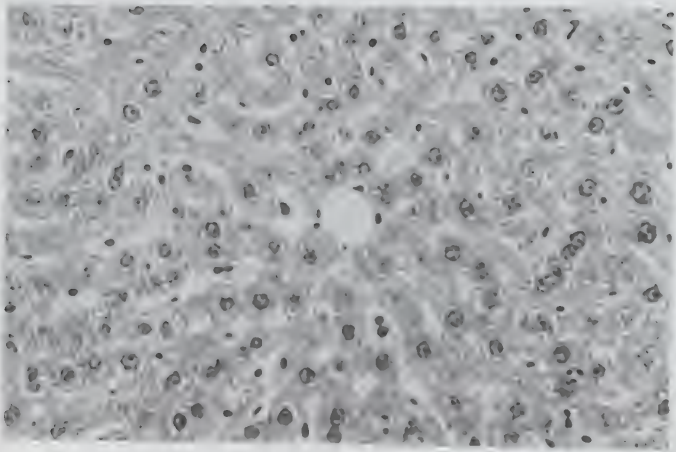


Abb. 64: Leber eines unbehandelten Tieres, HE Färbung

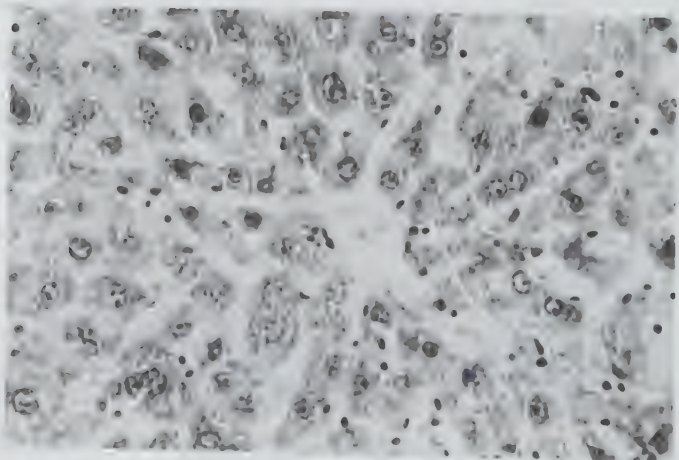


Abb. 65: Stauungsleber eines mit 15 Gy bestrahlten Tieres, HE Färbung

4 DISKUSSION

1. METHODE

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Bestrahlungsmethode erscheint im Vergleich mit anderen Tierexperimenten zur Untersuchung der Strahlenreaktion des Herzens sehr umständlich und zeitaufwendig. In allen anderen Studien wurde ein festes Strahlenfeld, und fast immer ein sagittaler Strahlengang (11, 30) verwendet.

Die Lokalisierung des Herzens, bzw. die Einstellung des Strahlenfeldes erfolgte entweder palpatorisch (30) oder mit Hilfe von Röntgenaufnahmen (11).

Ein fixes, insbesondere ein geometrisch geformtes Strahlenfeld bedeutet aber immer entweder eine unvollständige Bestrahlung des Herzens oder eine unerwünschte Bestrahlung der umliegenden Gewebe, denn individuelle anatomische Unterschiede zwischen den Versuchstieren und Abweichungen in der Lagerung sind kaum auszuschließen.

Im Gegensatz zum frontalen Strahlengang, bei dem nur relativ kleine Anteile der Lunge beidseits des Herzens mitbestrahlt werden, ist es bei einem sagittalen Strahlengang unvermeidlich, dorsal des Herzens entsprechende Segmente des Rückenmarks und einen erheblichen Teil des Ösophagus mit zu bestrahlen. Durch einen um 10° von der sagittalen abweichenden Strahlengang, wie er von Young et al. (58) verwendet wurde, kann die Bestrahlung von Rückenmark und Ösophagus vermieden werden. Abb. 14 zeigt jedoch, daß dorsal des Herzens erhebliche Teile

des Herzens im Strahlengang liegen. Anhand sämtlicher Querschnitte des Computertomogramms des Rattenthorax wurde berechnet, daß von Young et al. ungefähr 21% des gesamten Lungenvolumens bestrahlt wurde. Im Gegensatz dazu wurden bei unserer Methode nur 16% der Lunge bestrahlt.

Durch Röntgenbestrahlung kann eine Schädigung des Rückenmarks erzeugt werden, die zuerst zu sensiblen, dann auch zu motorischen Ausfällen in den entsprechenden Gebieten führt. Bei Ratten beträgt die Latenzzeit bis zum Eintritt von Lähmungen bei einer Bestrahlung mit 20-40 Gy zwischen 4 und 7 Monaten, wobei die Dauer der Latenzzeit mit der Höhe der Dosis abnimmt (28, 57).

Bei der Bestrahlung des Herzens im p.-a. Strahlengang sind ungefähr die Rückenmarkssegmente Th 5 - Th 10 betroffen. Zu erwarten wäre ein Ausfall aller unterhalb von Th 5 aus dem Rückenmark austretenden Nerven, d.h. eine Paraplegie mit einer teilweisen Lähmung der Atemmuskulatur in Form der Interkostalmuskulatur und der Atemhilfsmuskulatur in Form der Bauchmuskulatur. In einem solchen Zustand könnten aus den klinischen Beobachtungen keine Rückschlüsse auf die Erkrankung des Herzens mehr gezogen werden.

Die Bestrahlung des Ösophagus führt zu einer schmerzhaften Ösophagitis und zur Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Wird der Ösophagus von Mäusen mit ca. 27 Gy bestrahlt, dann sterben innerhalb der ersten 28 Tage nach der Bestrahlung 50% der Tiere (42).

Bei der Bestrahlung des Herzens im sagittalen Strahlengang wird nur ein Teil des Ösophagus bestrahlt. Dennoch

wäre zumindest eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens zu erwarten, die eine eindeutige Interpretation klinischer Befunde erschweren würde. In entsprechenden Dosisgruppen würden die Tiere sogar an der Ösophagitis sterben, noch bevor die Strahlenwirkung auf das Herz zu beobachten ist.

Die Bestrahlung der gesamten Lunge kann bei Mäusen innerhalb von 80 bis 160 Tagen zu einer letalen Strahlenpneumonitis führen. Bei einer Strahlendosis von ca. 13 Gy sterben 50% der Mäuse innerhalb von 160 Tagen (17).

Bei der Bestrahlung des Herzens ist es unmöglich, die Lunge ganz zu schonen. Um schwere Nebenwirkungen von dieser Seite her zu vermeiden, muß versucht werden, so wenig Lunge als möglich zu bestrahlen. Die gelingt am ehesten durch eine möglichst genaue Eingrenzung des Strahlenfeldes und durch eine Ruhigstellung des Tieres. Da schon eine Verschiebung des Strahlenfeldes um wenige Millimeter von Bedeutung ist, scheint uns die Narkose zur ausreichenden Ruhigstellung notwendig.

Bei unseren Versuchstieren waren in den bestrahlten Abschnitten der Lunge stets schwere histologische Veränderungen zu sehen. Ihr Anteil am gesamten Lungenvolumen war jedoch zu gering, um eine funktionelle Beeinträchtigung des Organs zu bewirken.

4.2 ZUSAMMENFASSUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE

Bei der klinischen Untersuchung zeigten alle bestrahlten Tiere nach einer bestimmten Latenzzeit Krankheitszeichen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten erster Symptome schwankte zwischen 12,5 und 52 Wochen und stieg mit abnehmender Dosis an. Dabei konnten, je nach Strahlendosis, zwei unterschiedliche Krankheitsbilder beobachtet werden:

1. Bei Tieren, die mit einer Dosis von mindestens 20 Gy bestrahlt worden waren, trat als erstes Krankheitszeichen eine leichte, dann stärkere Dyspnoe mit Flankenatmung auf, begleitet von einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Dieses Krankheitsbild entwickelte sich in den Dosisgruppen von 20 bis 40 Gy in gleicher Ausprägung, aber in unterschiedlichem zeitlichen Verlauf. Bei der Sektion dieser Tiere fanden sich große, hämorrhagisch - seröse Pleura - und Perikardergüsse.

2. Bei den Tieren, die mit 10 und 15 Gy bestrahlt worden waren, zeigten sich fast ein Jahr lang nach der Bestrahlung keinerlei Symptome. Dann stellte sich eine langsame Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit zunehmender Apathie ein. Atemnot oder eine Veränderung des Atmungstyps waren nicht zu beobachten.

Der auffälligste Sektionsbefund dieser Gruppen war eine große Stauungsleber. Ergüsse waren nicht vorhanden.

Die Dosisgruppe 20 Gy stellt bezüglich der Latenzzeiten als auch bezüglich der Sektionsbefunde einen Übergang zwischen diesen beiden Krankheitsbildern dar. Bei Über-

Lebenszeiten bis zu 50 Wochen waren hier sowohl intrathorakale Ergüsse als auch gestaute Lebern zu finden.

Die Abb. 66 stellt die Mittelwerte von Lebergewicht und intrathorakalen Ergüssen der verschiedenen Dosisgruppen dar. Die Summe der Pleura- und Perikardergüsse steigt bei 20 Gy sprunghaft an, erreicht bei 30 Gy den höchsten Wert, um dann ungefähr konstant zu bleiben. Der Verlauf des Lebergewichts ist gerade umgekehrt: Bei 10 und 15 Gy ist es weit über die Norm erhöht, fällt bei 20 Gy ab und erreicht bei 30 Gy bis 40 Gy normale Werte.

Diesen klinischen Bildern entsprechen folgende histologische Befunde:

Das Epikard zeigte bei den Dosisgruppen über 20 Gy eine Verdickung der Mesothelzellen und ein subepikardales Ödem mit einer Vermehrung der kollagenen Fasern und oft mit Ansammlungen von Erythrozyten. Eine ähnliche Verdickung war auch an den bestrahlten Anteilen der Pleura visceralis zu sehen.

Das Myokard zeigte fokale Nekrosen der Muskelzellen. Die Schwere und Ausdehnung dieser Schäden war bei den präfinal abgetöteten Tieren erheblich. Auch hier war nicht das endgültige Ausmaß, sondern vielmehr der zeitliche Verlauf des Schadens abhängig von der Strahlendosis.

Aus diesen einzelnen Befunden ergibt sich folgende mögliche Erklärung für die klinischen Erscheinungen und Sektionsgefunde:

In einer frühen Phase führt die Bestrahlung zu einer exsudativen Reaktion der serösen Häute, d.h. von Pleura

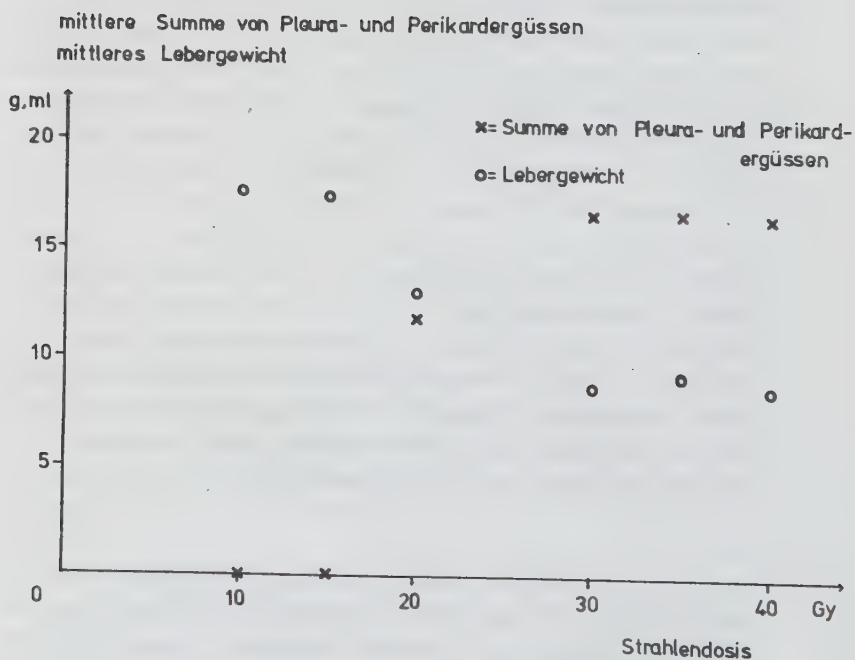


Abb. 66: Mittleres Lebergewicht und die mittlere Summe von Pleura- und Perikardergüsse bei den einzelnen Dosisgruppen

und Perikard. Diese Ergüsse führen zur Beeinträchtigung der Atmung und zur Herztamponade.

Davon unabhängig führen später Herzmuskelnekrosen zu einer zunehmenden Herzinsuffizienz. Sie äußert sich klinisch in einem schlechten Allgemeinzustand, Bewegungsunlust und Apathie. Der auffälligste Sektionsbefund dieser Tiere ist eine Stauungsleber.

Aus folgenden Gründen ist es unwahrscheinlich, daß der Herzmuskelschaden Ursache der Ergüsse ist:

- Stauungsergüsse in Pleura- und Perikardhöhle sind Ausdruck einer Stauung vor dem rechten Herzen. In diesem Fall müßte aber das untere Einflußgebiet des rechten Herzens genauso betroffen sein, mit Stauungen in den Bauchorganen und Ascites. Jedoch finden sich gerade bei den Tieren mit den großen intrathorakalen Ergüssen keine Anhaltspunkte für eine untere Einflußstauung.
- stark hämorrhagische Ergüsse sind normalerweise nicht Folge einer Einflußstauung.
- Bei der Sektion wurden Ergüsse schon zu einem früheren Zeitpunkt nachgewiesen als deutlich histologische Veränderungen des Herzmuskels. Abb. 67 stellt als Beispiel den Verlauf dieser beiden Befunde in der 25 Gy Gruppe dar, und zeigt, daß erhebliche Ergußmengen schon in der 10. Woche, deutliche histologische Veränderungen des Myokard aber erst ab der 13. Woche nach der Bestrahlung vorhanden sind.

In welchem Maße die volle Ausprägung der Herzinsuffizienz dann neben den Ergüssen auch durch den histologisch nachweisbaren Myokardschaden bedingt war, läßt sich nicht feststellen.

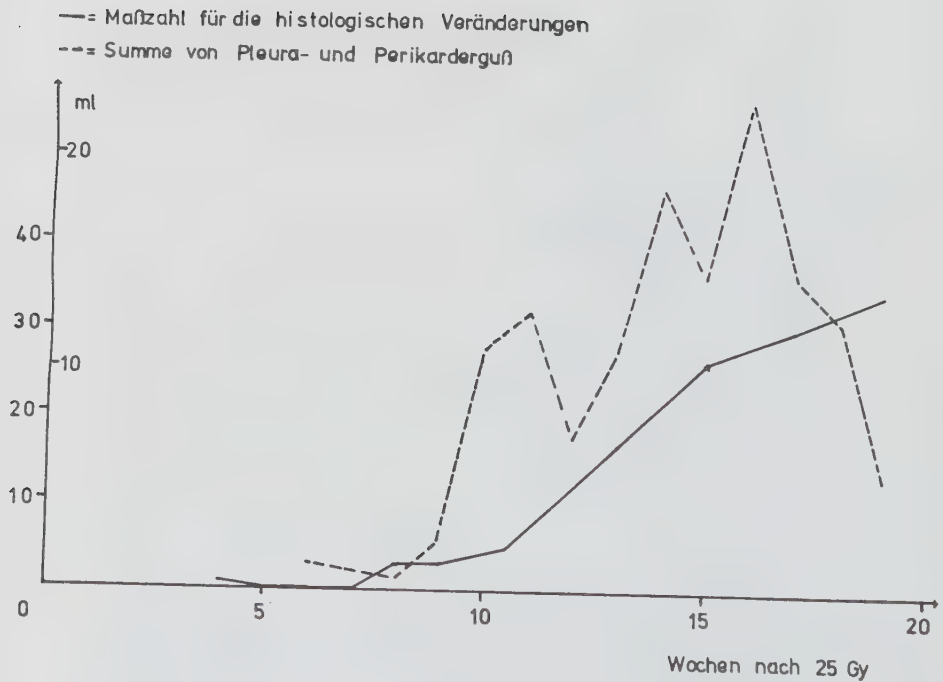


Abb. 67: Zeitlicher Verlauf der histologischen Veränderungen und der intrathorakalen Ergüsse nach einer Strahlendosis von 25 Gy

Todesursache ist in jedem Fall eine Herzinsuffizienz bei histologisch nachweisbaren Herzmuskelnekrosen. Eine mögliche Ursache für die Schädigung des Herzmuskels ist die Verminderung der Kapillardichte. Es besteht zwar kein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Muskelschädigung und der Kapillardichte, aber die Latenzzeit bis zum Auftreten des Herzmuskelschadens nimmt mit der Kapillardichte ab. Die Verminderung der Kapillardichte wiederum ist von der Bestrahlung abhängig.

Man könnte also folgende Entwicklung des Myokardschadens vermuten: Durch die Bestrahlung wird ein je nach Dosis unterschiedlich schwerer Kapillarschaden verursacht. Der entstehende Herzmuskelschaden ist zwar in seiner Latenzzeit, nicht aber in seinem Ausmaß von der Kapillardichte und damit von der Strahlendosis abhängig. Ein geringerer Kapillarschaden führt nach längerer Latenzzeit also zu demselben Ergebnis wie ein schwererer nach kürzerer Zeit.

Ob daneben auch eine direkte Schädigung der Muskelzellen durch die Bestrahlung eine Rolle spielt, kann weder eindeutig ausgeschlossen noch nachgewiesen werden.

4.3 KLINIK DER STRAHLENSCHÄDIGUNG DES HERZENS

Einer der ältesten Berichte über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf das menschliche Herz stammt aus dem Jahr 1924 von E. Schweizer (47). Eine 30jährige Patientin mit Lymphogranulomatose litt an einem großen Mediastinaltumor mit einer schweren oberen Einflußstauung durch Kompression der Vena cava superior. Die Patientin wurde

innerhalb von 13 Monaten in 5 Bestrahlungszyklen am ganzen Thorax bestrahlt. In jedem einzelnen Bestrahlungszyklus wurde eine Gesamtdosis von 20 Sabouraud Einheiten verabreicht. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs wurden Röntgen-Thoraxaufnahmen angefertigt, auf denen eine erhebliche Verkleinerung des Tumors zu erkennen war. Nach anfänglicher Besserung ihrer Beschwerden verstarb die Patientin schließlich, 15 Monate nach dem Beginn ihrer Beschwerden, unter dem Bild einer schweren Herz- und Ateminsuffizienz.

Die histologische Untersuchung des Herzens ergab fokale Myokardschäden. Als Hauptmerkmale wurden beschrieben: Eine vakuoläre Auflockerung, bzw. ein körniger Zerfall des Myoplasmas, eine Auftreibung des Sarkolemmschläuche und eine Entleerung des Inhalts derselben und schließlich ein Zerfall der Sarkolemmschläuche (Abb. 68).

Die histologische Beschreibung, und vor allem die beigefügten Abbildungen zeigen eine große Ähnlichkeit mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Veränderungen.

1959 führte Catterall (5, 6) eine elektrokardiographische Studie an insgesamt 26 im Bereich des Thorax bestrahlten Patienten durch. Es wurden Berechnungen der Strahlendosis am Herzen angestellt. Für 17 Patienten wurde die Strahlendosis mit weniger als 1000 R oder als unwesentlich angegeben. Bei diesen Patienten konnte kein Unterschied zwischen dem Ekg-Befund vor und innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung festgestellt werden. 9 Patienten wurden an einem Teil des Herzens mit einer Dosis zwischen 2200 und 3000 R bestrahlt. Diese Patienten zeigten alle zwischen dem 4. und dem 12. Monat nach Beendigung der Strahlentherapie Veränderungen im Ekg wie Abflachung und Umkehrung der T-Welle in den Ab-

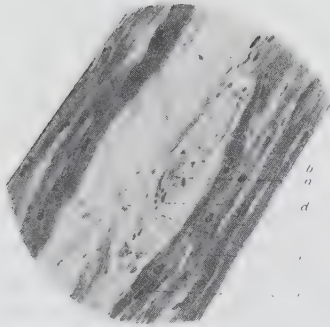


Abb. 68: a Aufblähung und zentrale schollige Degeneration einer Faser. - b Erhaltene Reste der Faseroberfläche als Sarkolemmschlauch. - c Durch Plasmoptyse freigewordene Schollen von untergegangenen Fasern stammend.- d Vermehrung der Kerne in einem aufgefaserten Schlauchende. - e Normale Muskelfaser

Abbildung und Text aus: Schweizer (47)

leitungen I und V4. Bei all diesen Patienten verschwanden die Veränderungen wieder vollständig, ohne irgendwelche Beschwerden zu verursachen. Sie wurden als flüchtige, fokale Schädigung des Myokards interpretiert.

1960 wurde von Jones et al. (24) sowohl über die bis dahin vorliegende Literatur als auch über eine Ekg-Studie an 26 Patienten, die wegen eines Mammakarzinoms bestrahlt worden waren, berichtet. Es wurde vermutet, daß in der Literatur beschriebene Perikarditiden nicht primär auf die Bestrahlung, sondern vielmehr entweder auf Tumordinfiltration oder auf extrakardiale Störungen des Mediastinums zurückzuführen sind.

In der Ekg-Studie wurden nach einer Dosis am Herzen von 1000-3300 R bei 4 Patienten Repolarisationsstörungen beobachtet, die vor der Bestrahlung nicht vorhanden gewesen waren. 3 dieser 4 Patienten hatten eine vorbestehende koronare Herzerkrankung. Die Ekg-Veränderungen waren von keinerlei klinischen Symptomen begleitet, und sie waren bei 3 Patienten auch nur flüchtiger Natur. Die Autoren beurteilten diese Veränderungen als harmlos und unwesentlich.

Die wichtigste Arbeit über die Klinik der Strahlenschädigung des Herzens stammt von Cohn et al. (8), bzw. von Stewart et al. (49) aus dem Jahr 1967. Es wurden insgesamt 25 Patienten mit einer strahlenbedingten Herzerkrankung beschrieben. Das Spektrum der beobachteten Erkrankungen wurde folgendermaßen eingeteilt:

1. Schon während der Bestrahlung erkrankten zwei Patienten an einer akuten Perikarditis. Sie litten un-

ter Atemnot, Fieber und pleuritischen Thoraxschmerzen. Es konnte ein Perikardreiben auskultiert werden und im Ekg fand sich eine QRS Niedervoltage. Die Symptome verschwanden jedoch wieder und die Bestrahlungstherapie konnte zu Ende geführt werden.

2. Die am häufigsten beobachtete Form der strahlenbedingten Herzerkrankung war die verzögert auftretende Perikarditis. Hierbei wurden zwei unterschiedliche Formen beschrieben:

- Die verzögert auftretende, akute Perikarditis war ebenfalls durch Atemnot, Fieber, pleuritische Schmerzen, Perikardreiben und eine Niedervoltage im Ekg gekennzeichnet. In den meisten Fällen wurde ein Perikarderguß mit Zeichen der Herztamponade nachgewiesen. Diese verzögert auftretende akute Perikarditis trat 5 bis 48 Monate nach Beendigung der Bestrahlung auf, in den meisten Fällen jedoch innerhalb des ersten Jahres.

- Die zweite Form der verzögert auftretenden Perikarditis war der chronische, zunächst asymptomatische Perikarderguß. Die Diagnose wurde meist bei einer routinemäßig durchgeführten Thorax-Röntgenaufnahme gestellt. Der weitere Verlauf dieser Perikardergüsse war unterschiedlich: Der Erguß konnte konstant und asymptomatisch bleiben, er konnte zunehmen und zur Herztamponade führen oder aber in eine konstriktive Perikarditis übergehen.

3. In wenigen Fällen wurde eine Fibrose des Perikards und auch des Myokards, also eine Perikarditis festgestellt. Diese Diagnose kann nur mit Hilfe von Herzkatheteruntersuchungen oder bei einer Perikardektomie oder aber erst bei der Sektion anhand der Histologie gestellt werden. Die Latenzzeit für diese Erkrank-

kung schwankte zwischen 6 und 72 Monaten nach der Bestrahlung, meist lag sie aber auch hier um ein Jahr. Bei einem Patienten wurde 8 Jahre nach Bestrahlung eine Mitralinsuffizienz und ein Linksschenkelblock diagnostiziert. Es wurde vermutet, daß eine Myokardfibrose den Schenkelblock verursacht hatte und daß die Klappeninsuffizienz durch eine Dysfunktion des Papillarmuskels bedingt war.

4. Bei einem 15 jährigen Patienten ohne einschlägige Vorerkrankung oder Risikofaktoren, trat 16 Monate nach der Bestrahlung ein tödlicher Myokardinfarkt ein.

Die wichtigste und häufigste Erkrankung in dieser Patientengruppe war also die verzögert auftretende Perikarditis. Die häufigste Grunderkrankung war mit 12 von 25 Patienten der Morbus Hodgkin, die zweithäufigste das Mammakarzinom. Drei dieser 25 Patienten verstarben an der Pankarditis.

Es sollen noch drei weitere Studien erwähnt werden, die sich alle ausschließlich mit an einem Morbus Hodgkin erkrankten Patienten beschäftigen.

Im Mittelpunkt stand stets der Perikarderguß, als diagnostisches Kriterium diente die Verbreiterung des Herzschattens im Thorax-Röntgenbild.

1969 beschrieben Pierce et al. (43) 19 Patienten, die 4 bis 8 Monate nach Bestrahlung einen signifikanten Perikarderguß entwickelten. Nur bei 7 dieser Patienten wurden Symptome der Herztamponade beobachtet. Bei 5 Patienten bildete sich der Erguß innerhalb von 2-7 Monaten völlig zurück. Klinische Symptome einer akuten Perikarditis wurden in dieser Gruppe von Patienten nicht festgestellt.

Von Morton et al. (38) wurde 1973 über 27 Patienten berichtet, bei denen röntgenologisch ein Perikarderguß festgestellt wurde. Die Latenzzeit dieser Ergüsse betrug zwischen 2 Wochen und 26 Monaten. 19 Patienten zeigten Symptome einer Herztamponade wie Atemnot, erhöhte Venendrucke oder paradoxe Pulse. Es verstarben 6 der beschriebenen Patienten an einer "vorwiegend kardialen Todesursache".

Die dritte Studie über Hodgkin-Patienten wurde 1975 von Byhardt et al. (3), bzw. von Martin et al. (34) durchgeführt. Es wurden über 24 Patienten mit einem 2 bis 24 Monate nach Beendigung der Bestrahlung aufgetretenen Perikarderguß berichtet. Der Erguß bildete sich bei 11 Patienten wieder zurück, ohne Symptome zu verursachen. 10 Patienten mit persistierendem Erguß litten unter Belastungsdyspnoe, thorakalen Schmerzen und Fieber. Bei 3 Patienten fanden sich Zeichen einer Herztamponade wie paradoxe Pulse und positives Kußmaulzeichen.

Neben diesen Arbeiten gibt es eine Vielzahl von einzelnen Fallberichten über Patienten mit einer Herzerkrankung nach Bestrahlung. Wenigstens ein Teil davon soll in der Tabelle 3 aufgeführt werden.

Abkürzungen in der Tabelle 3:

H = Dosis am Herzen

T = Dosis im Tumor

P = Dosis am vorderen Perikard

Das in all diesen Berichten am häufigsten beschriebene Ereignis ist der Perikarderguß. Dieser Erguß kann unter den verschiedensten Erscheinungsformen auftreten: Er

Tab. 3:

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad)	Bestrah- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
1. Stewart, Fajardo, 1967 (8, 49)					
1. 1	Hodgkin	3100 H	21 d	0	akute Perikarditis während der Bestrahlung
1. 2	Hodgkin	4000 H	38 d	0	akute Perikarditis während der Bestrahlung
1. 3	Hodgkin	4000 H	33 d	24 Mon.	akute Perikarditis mit Erguß und Tamponade
1. 4	Hodgkin	4000 H	73 d	9 Mon.	akute Perikarditis
1. 5	Hodgkin	4000 H	32 d	11 Mon.	akute Perikarditis
1. 6	Hodgkin	ca. 4500- 5500 H	4 J.	1 J.	akute, dann konstruktive Perikarditis
1. 7.	Hodgkin	4000 H	37 d	6 Mon.	akute Perikarditis mit Erguß, später Konstriktion
1. 8	Hodgkin	8950 H	9 Mon.	7 Mon.	akute Perikarditis mit Erguß, später Konstriktion
1. 9	Mammakarzinom	5500 H	39 d	6 Mon.	akute Perikarditis mit Erguß
1.10	Mammakarzinom	6027 H	42 d	5 J.	akute Perikarditis mit Erguß
1.11	Mammakarzinom	5500 H	40 d	3 J.	akute Perikarditis
1.12	Retikulumszellsarkom	2500 H	?	3 J.	akute Perikarditis mit Erguß und Tamponade
1.23	met. Zervixkarzinom	4200 H	6 Wo.	10 Mon.	subakute Perikarditis mit Erguß und Tamponade
1.14	Mammakarzinom	4000 H	?	6 J.	Perikarderguß mit Tamponade

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad) dauer	Bestrah- lungs- zeit	Art des Strahlenschadens
1.15	Hodgkin	4000 H	34 d	10 Mon.
1.16	malignes Thymom	5000 H	30 d	11 Mon.
1.17	met. Ösophaguskarzinom	6000 H	47 d	12 Mon.
1.18	Hodgkin	4675 H	38 d	6 J.
1.19	Mammakarzinom	7000 H	9 Mon.	
1.20	rundzell. Rippentumor	4700 H	50 d	
1.21	Hodgkin	4000 H		16 Mon.
1.22	Bronchialkarzinom	3900-4200 H	7 Mon.	3 J.
1.23	Lymphosarkom	4000 H	27d	5 Mon.
1.24	Hodgkin	4000 H	29 d	5 Mon.
1.25	anaplast. Mediastinaltumor	6000 H	53 d	12 Mon.
2.	Pierce et al. 1969 (43)			
2. 1	Hodgkin	4700 P	29 d	8 Mon.
2. 2	Hodgkin	5000 P	32 d	6 Mon.

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad) dauer	Bestrah- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
2. 3	Hodgkin	5300 P	24 d	11 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2. 4	Hodgkin	5100 P	20 d	12 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2. 5	Hodgkin	4500 P	18 d	5 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2. 6	Hodgkin	5400 P	21 d	5 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2. 7	Hodgkin	5600 P	25 d	4 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2. 8	Hodgkin	5900 P	45 d	15 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2. 9	Hodgkin	5700 P	25 d	11 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2.10	Hodgkin	5900 P	29 d	14 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.11	Hodgkin	6200 P	17 d	18 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2.12	Hodgkin	5200 P	33 d	4 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.13	Hodgkin	5900 P	26 d	12 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.14	Hodgkin	5800 P	18 d	13 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.15	Hodgkin	5600 P	29 d	14 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.16	Hodgkin	5900 P	44 d	9 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.17	Hodgkin	4800 P	22 d	11 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2.18	Hodgkin	5400 P	32 d	6 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.19	Hodgkin	5700 P	29 d	13 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2.20	Hodgkin	5000 P	33 d	11 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß
2.21	Hodgkin	7200 P	29 d	9 Mon.	Perikarderguß mit Tamponade
2.22	Hodgkin	4900 P	34 d	5 Mon.	asymptomatischer Perikarderguß

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad)	Bestrah- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
3.	<u>Byhardt et al. 1975 (3, 34)</u>				
24 F.	Hodgkin	im Mittel 4623 H	22-35 d	2-24 Mon. im Mittel: 6,6 Mon.	Perikarderguß, davon: 14 asymptotisch und flüchtig 10 persistierend mit Tamponade
4.	<u>Morton et al. 1975 (38, 26)</u>				
25 F.	Hodgkin	4500 H	21 d		Perikarderguß, davon: 16 mit Tamponade
4.26	Schilddrüsenkarzinom	bis 5200-7200 H	28-42 d		
4.27	Burkitt Lymphom				
5.	<u>E. Rubin et al. 1963 (45)</u>				
5. 1	Mammakarzinom	?	9 Mon.	23 J.	Linksschenkelblock, AV Block II nach 14 Mon. p.m. Perikardfibrose
5. 2	Mammakarzinom	2920 T	4 Mon.		Nach 3 Jahren p.m. Fibrose aller Schichten
5. 3	4500 T	?			
6.	<u>F. Muggia et al. 1968 (39)</u>				
	Ösophaguskarzinom	5000 T	36 d	10 Mon.	Perikard- und Pleuraerguß, Konstriktion

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad)	Bestrah- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
7.	<u>M. Haas 1969 (19)</u> malignes Thymom	?	?	45 J.	konstruktive Perikarditis, Rechtsschenkelblock
8.	<u>R. Lawson 1972 (29)</u>				
8. 1	Bronchialkarzinom	?	?	12 Mon.	Perikarderguß, fibrinöse Perikarditis
8. 2	Bronchialkarzinom	?	?	10 Mon.	Perikarderguß
8. 3	Bronchialkarzinom	?	?	10 Mon.	Perikard- und Pleuraerguß
8. 4	Bronchialkarzinom	?	?	10 Mon.	Perikard- und Pleuraerguß
9.	<u>C. Macleod et al. 1969 (33)</u> seminom	4000 T	42 d	2 Mon.	konstriktive Perikarditis
10.	<u>M. Ali et al. 1976 (1)</u>				
10. 1	Hodgkin	4500-5000 H	28 d	6 Mon.	Perikarderguß und Tamponade
10. 2	Hodgkin	4000 H	28 d	5 J.	schwere koronare Herzerkrankung
11.	<u>H. Huff et al. 1972 (23)</u> Hodkin	3500 H	?	?	Myokardinfarkt, Rechtsschenkel- block, AV-BlockII p.m. Perikard- erguß und fibrinöse Perikarditis

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad)	Bestra- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
12.	<u>A. Leong 1979 (32)</u> Hodgkin	4500 T	?	8 J.	Myokardinfarkt
13.	<u>R. McReynolds et al. 1975 (36)</u>				
13. 1	Hodgkin	5000 T	?	8 J.	Myokardinfarkt; p.m. intersti- tielle Myokardfibrose
13. 2	Hodgkin	4000 T	?	6 J.	2 Myokardinfarkte
14.	<u>D. Rogers, 1976 (44)</u> Hodgkin	4300 T	31 d	6 J.	Myokardinfarkt
15.	<u>R. Botti et al. 1968 (3)</u> Mammakarzinom	10900 R	2 J.	3. J.	ausgedehnte Myokardfibrose, fibrinöse Perikarditis bei Tumorinfiltration des Perikards
16.	<u>D. Masland et al. 1968 (35)</u>				
16. 1	Hodgkin	9600 H	2 J.	9 Mon.	Perikarderguß und -Fibrose
16. 2	Mammakarzinom	6700 M	1 J.	5 Mon.	Perikarderguß und -Fibrose
16. 3	Hodgkin	8050 H	3 J.	13 Mon.	Perikarderguß, p.m. Perikardfibrose

Nr.:	Grundkrankheit	Gesamt- dosis (rad)	Bestrah- lungs- dauer	Latenz- zeit	Art des Strahlenschadens
17.	<u>G. Tracy et al. 1974 (53)</u> Hodgkin	5000 T	35 d	2 J.	schwere koronare Herzerkrankung
18.	<u>I. Steinberg, 1967 (48)</u>				
18. 1	Mammakarzinom	?	?	20 J.	Pleura- und Perikarderguß mit Tamponade
18. 1	Mammakarzinom	6000 T	31 d	17 Mon.	chronischer Perikarderguß mit Tamponade, Herzinsuffizienz

kann vom Patienten völlig unbemerkt bleiben oder er kann Beschwerden im Sinne einer Herztamponade mit Atemnot, Einflußstauung und paradoxem Puls verursachen. Von Stewart et al. (49), bzw. Cohn et al. (8) wurden auch Symptome einer akuten Perikarditis wie Fieber, Atemnot, atemabhängige Thoraxschmerzen und Perikardreiben im Zusammenhang mit einem Perikarderguß beschrieben. Auch über den Verlauf des Perikardergusses wird Verschiedenes berichtet: Er kann nach kurzer Zeit abklingen, er kann unverändert persistieren und kann schließlich in eine fibrinöse, bzw. konstriktive Perikarditis übergehen.

Die angegebenen Latenzzeiten bis zum Auftreten des Ergusses hängen sicher stark davon ab, ob der Patient in einen engmaschigen Nachuntersuchungsplan einbezogen ist, oder ob erst beim Auftreten von Beschwerden der Arzt, bzw. die Klinik aufgesucht wird. So schwanken die Angaben zwischen einigen Wochen und vielen Jahren. In Abb. 69 sind die Latenzzeiten aller in der Tabelle 3 aufgeführten Patienten ohne Berücksichtigung der Dosis oder der Art der Erkrankung, die nach dieser Latenzzeit eintrat, eingetragen. Es ist zu sehen, daß der Krankheitseintritt in der Mehrzahl der Fälle noch im ersten Jahr nach der Bestrahlung liegt. Die mediane Latenzzeit aller angeführten Patienten beträgt 11 Monate.

Auch die Art der gestellten Diagnose hängt von der Planung der jeweiligen Studie ab, bzw. davon, welche Untersuchungsmethoden als Kriterium für die Herzerkrankung gewählt wurden. Steht, wie bei Stewart et al. und Cohn et al. die klinische Untersuchung im Vordergrund, so wird ein asymptomatischer Perikarderguß kaum bemerkt

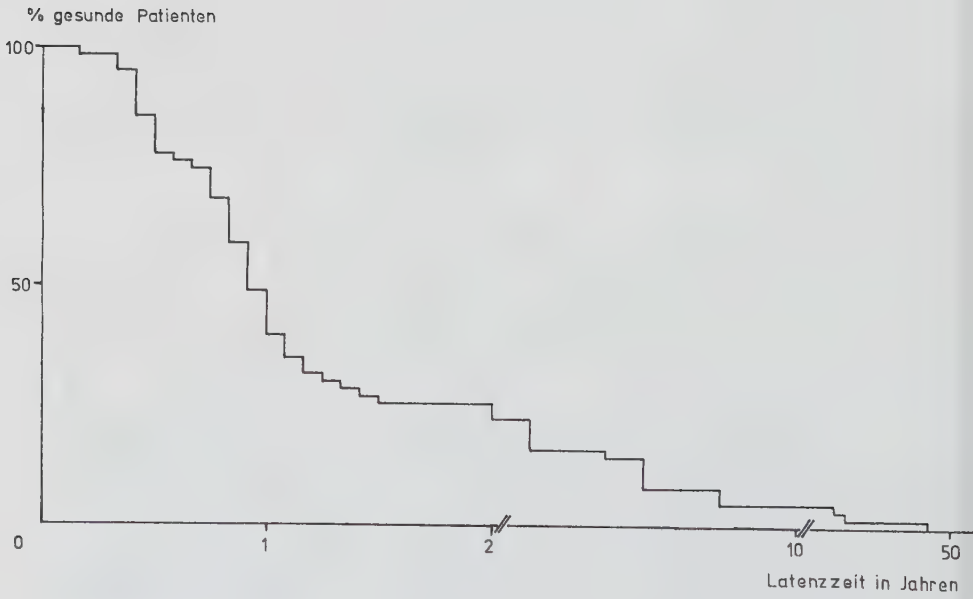


Abb. 69: Kumulative Latenzzeit aller in der Tabelle 3 aufgeführten Patienten

werden. Bei denjenigen Arbeiten, die sich auf die Auswertung von routinemäßig, in kurzen Zeitabständen angefertigten Röntgenbildern des Thorax stützen (43, 3 und 34, 38), bleibt eine akute Perikarditis ohne oder mit nur geringem Perikarderguß womöglich unberücksichtigt.

Erkrankungen des Myokards werden sicher auch deshalb nur selten beschrieben, weil ihre definitive Diagnose erst post mortem mit Hilfe der histologischen Untersuchung gestellt werden kann.

In einigen Berichten wird eine koronare Herzerkrankung mit vorangegangener Bestrahlung in Zusammenhang gebracht. Von den 8 hier erwähnten Patienten waren aber nur 4, soweit festgestellt werden konnte, frei von Risikofaktoren (23, 32, 1, 8) und nur 2 Patienten waren jünger als 20 Jahre. Die anderen Patienten hatten alle einen oder sogar mehrere bekannte Risikofaktoren wie Nikotinabusus (36, 53) Hyperlipidämie (36, 53, grenzwertig in 44) oder arterielle Hypertonie (36), so daß zumindest ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen koronarer Herzerkrankung und Bestrahlung nicht herzustellen ist (15).

Ein genauerer, insbesondere ein quantitativer Vergleich der Arbeiten über eine strahlenbedingte Herzerkrankung beim Menschen untereinander und auch mit tierexperimentellen Ergebnissen wäre nur auf dem Boden vergleichbarer Dosisangaben möglich. Dies ist aber nicht gegeben:

- In einigen Arbeiten wurde die Strahlendosis gar nicht angegeben (45, 19, 29, 48).

- Die angegebenen Dosen beziehen sich jeweils auf verschiedene Punkte: meistens handelt es sich um Tumordosen, die erheblich von der Dosis am Herzen abweichen können, manchmal um die Dosis im Herz oder an der Vorderfläche des Herzens, bzw. des Perikards (siehe Tab. 3).
- In keinem Fall konnte genau bestimmt werden, welcher Anteil (sowohl die Lokalisation als auch den prozentualen Volumenanteil betreffend) des Herzens bestrahlt wurde.
- Einige Patienten wurden mehreren Bestrahlungszyklen unterzogen (35, 45, 48, 2). Hier kann die Summe der jeweiligen Gesamtdosen sicher nicht gleichgesetzt werden mit einer Dosis, die in einem einzigen Bestrahlungszyklus verabreicht wurde.
- Werden Bestrahlung und Chemotherapie kombiniert (35, 33, 36, 1, 32), so kann es schwierig sein, zwischen Folgen der Bestrahlung und Folgen der Chemotherapie zu unterscheiden.

Die Inzidenz der strahlenbedingten Herzerkrankung

Stewart et al. (51) konnten eine Abhängigkeit der Häufigkeit der Herzerkrankung von der Strahlendosis feststellen. Die Häufigkeit nimmt mit der nominalen Standarddosis bis zu einem Wert von 1500 ret leicht zu, um bei höheren Dosen dann sprunghaft anzusteigen. Allerdings entsteht dieser steile Anstieg der Kurve durch nur 7 von insgesamt 411 Patienten. Abb. 70 gibt diese Kurve wieder. Bei jedem Punkt ist die Anzahl der Patienten eingetragen, die diese Dosis erhalten haben.

Zur Berechnung der Inzidenz wurde nach dem Volumen-

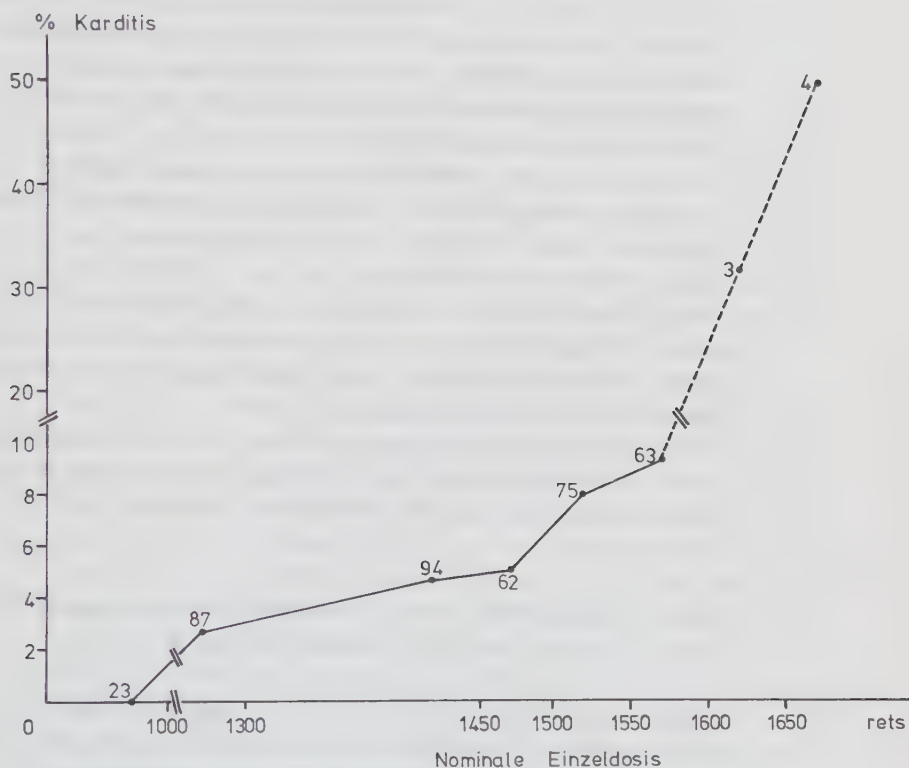


Abb. 70: Häufigkeit der Herzerkrankung in Abhängigkeit von der nominalen Standarddosis aus Stewart et al. (51)

teil des Herzens, der bestrahlt worden ist, in zwei Gruppen unterschieden: Bei Patienten mit Morbus Hodgkin lag immer mindestens 50-60% des Herzens innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Hier wurde bei 6,6% der bestrahlten Patienten eine Herzerkrankung festgestellt.

Bei Patientinnen, die wegen eines Mammakarzinoms bestrahlt wurden, lagen 20-30% des Herzvolumens im Strahlengang; die Häufigkeit der strahlenbedingten Herzerkrankung betrug hier 4,5%.

Von Byhart et al. (3, 34) wurde die Häufigkeit eines röntgenologisch faßbaren Perikardergusses mit 25% angegeben. Eine Abhängigkeit der Häufigkeit von der Dosis konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Mit demselben diagnostischen Kriterium errechnen Pierce et al. (43) für den Perikarderguß bei am Herzen bestrahlten Patienten eine Häufigkeit von 21%.

4.4 PATHOLOGIE UND HISTOLOGIE DER STRAHLENFOLGEN BEI AM HERZ BESTRAHLTEN PATIENTEN

Eine umfassende Untersuchung von pathologischen und histologischen Befunden von Patienten, die am Herz bestrahlt worden waren, liegt nur von Fajardo et al. (10, 14, 52) vor. Insgesamt wurden 50 Sektionen und fast ebensoviele Perikardektomien durchgeführt. Die meisten Untersuchungen fanden 6 bis 12 Monate nach Abschluß der Bestrahlung statt.

Makroskopisch wurde in fast allen Fällen eine Verdickung des Perikards gesehen. Es wurden Verdickungen bis auf das 7-fache des Normalen beschrieben. Der meistens vorhandene Perikarderguß war immer steril und frei von Tumorzellen. Er war entweder serös oder serös-hämorrhagisch, enthielt im Mittel 5 g Protein/100 ml und viele

Lymphozyten. Eine Verklebung zwischen parietalem Perikard und Epikard war die Ausnahme.

Auch histologisch war das parietale Perikard die am häufigsten und am heftigsten veränderte Schicht des Herzens. Eine Fibrose und Verdickung waren die beiden Hauptmerkmale dieser Veränderung. Die äußere Fettschicht des Perikards war weitgehend durch kollagene Fasern ersetzt worden. Außerdem wurde eine Proliferation kleiner Gefäße und manchmal auch eine Infiltration mit Lymphozyten, Histozyten und Plasmazellen beschrieben. Auf der Innenfläche des Perikards sowie diffus im Bindegewebe fanden sich Fibrinablagerungen.

Das Epikard zeigte immer dieselben Veränderungen wie das Perikard, jedoch in geringerem Ausmaß.

Am Myokard fand sich eine fokale, interstitielle Fibrose von sehr unterschiedlicher Ausprägung und Ausdehnung. Einzelne Muskelfasern oder Muskelfaserbündel waren von Kollagenfaserbündeln eingehüllt. Eine Nekrose oder Degeneration einzelner Muskelfasern wurde nicht beschrieben. Die Ausnahme war ein Myokardinfarkt. Dies war auch der einzige Fall, in dem eine Veränderung der Koronararterien beobachtet wurde.

Das Endokard war in der Regel unverändert, nur in wenigen Fällen fand sich eine Fibroelastose.

4.5 EXPERIMENTELLE ARBEITEN

Die älteren tierexperimentellen Arbeiten beschäftigen sich alle mit der kurzfristigen Wirkung von Röntgenstrahlen auf das Herz. Von Hartmann et al. (21) wurden nach einer vermutlich sehr hohen Strahlendosis am Herzen von Schafen und Hunden schon nach 30 Tagen Perikard-

ergüsse und histologisch Erythrozytenextravasate, eine leukozytäre Infiltration des Herzmuskels und eine Vakuolisierung des Sarkoplasmas beobachtet. Warthin und Pohle bestrahlten in einer ersten Studie (55) Rattenherzen mit ca. 660 R. Innerhalb einer Beobachtungszeit von bis zu 60 Tagen wurden weder klinisch noch pathologisch oder histologisch irgendwelche Unterschiede zwischen bestrahlten Tieren und Kontrolltieren festgestellt. In einem zweiten Versuch (56) wurden Ratten und Kaninchen in drei Fraktionen innerhalb von drei Monaten bestrahlt: Die erste Fraktion betrug 600 R, die beiden folgenden jeweils 300 R. Hier wurde innerhalb der ersten 32 Tage nach der letzten Bestrahlung eine etwas stärker als bei den Kontrolltieren ausgeprägte hyaline und fettige Degeneration des Myokards gefunden. Bei einigen wenigen Tieren war zusätzlich eine entzündliche Infiltration des Myokards und eine Proliferation des interstitiellen Bindegewebes vorhanden. Jedoch waren alle Tiere in diesem Versuch an einer schweren Bronchopneumonie erkrankt.

1941 wurde von Leach et al. (30) Ratten mit Einzeldosen von 1500 bis zu 20000 R bestrahlt und bis zu 80 Tage lang beobachtet. Bei Strahlendosen von weniger als 10000 R wurden keine pathologischen Veränderungen bemerkt. Bei 10000 und 20000 R wurden Perikard- und Pleuraergüsse und Ascites beobachtet. Histologisch zeigte sich eine leukozytäre Infiltration des Herzens, Erythrozytenextravasate und eine Schrumpfung der Muskelfasern.

Von denselben Autoren wurde 1942 (31) zum ersten Mal die Spätwirkung von Röntgenstrahlen auf das Herz untersucht:

Nach Strahlendosen von 750 bis 7500 R wurden Ratten über einen Zeitraum von bis zu 13 Monaten beobachtet. Es konnten weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen festgestellt werden.

Die wichtigsten experimentellen Arbeiten über die Strahlenwirkung am Herzen stammen, wie auch die grundlegenden klinischen Studien, von der Gruppe um Fajardo und Stewart (11, 13, 14, 52). Es wurde eine große Anzahl von Kaninchen in einem a.-p. Strahlengang mit Einzeldosen von 12 bis 80 Gy und auch fraktioniert bestrahlt. Als Verlaufsparemeter dienten pathologische und histologische Untersuchungen. Klinische Beobachtungen wurden nicht angestellt. Die Gruppe der mit 20 Gy bestrahlten Tiere war am größten und wurde am genauesten untersucht: Von insgesamt 99 Tieren verstarben nur 8 Tiere spontan. Diese Todesfälle traten 70 bis 150 Tage nach der Bestrahlung auf. Alle anderen Tiere wurden zu fest vorher bestimmten Zeitpunkten abgetötet.

In den ersten 70 Tagen nach der Bestrahlung waren alle Sektionsbefunde und alle histologischen Befunde unauffällig.

Alle im Folgenden beschriebenen morphologischen Veränderungen traten irgendwann ab dem 70. Tag nach der Bestrahlung auf: Bei 68% der Tiere fanden sich Perikardergüsse, die entweder klar-serös, getrübt-fibrinös oder auch hämorrhagisch waren. Bei der Hälfte der Tiere waren zusätzlich ein Pleuraerguß, eine Stauungsleber und Ascites vorhanden. Diese Zeichen einer Einflußstauung wurden als Folge der Herztamponade durch den Perikarderguß erklärt. Es wurde also der Perikarderguß als direkte Folge der Bestrahlung gesehen. Der Pleuraerguß wurde dagegen als erst sekundär entstandener Stauungs-erguß interpretiert.

Die ersten histologischen Veränderungen wurden bei den mit 20 Gy bestrahlten Tieren ebenfalls 70 Tage nach der Bestrahlung gesehen:

- Das Perikard war insgesamt verdickt, die Enothelzellen waren kugelig vorgewölbt und das perikardiale Fettgewebe war teilweise durch kollagene Fasern ersetzt worden.
- Das Epikard zeigte ähnliche Veränderungen geringeren Ausmaßes.
- Am Myokard fand sich eine fokale interstitielle Fibrose. Einzelne Muskelfasern oder Gruppen von Muskelfasern waren von Kollagenfasern ummauert.
- An größeren Gefäßen wurden keine Veränderungen festgestellt. An den Kapillaren wurde dagegen zwischen 2 und 70 Tagen nach der Bestrahlung elektronenmikroskopisch eine Schädigung der Endothelzellen gefunden. Autoradiographisch ließ sich zwischen 40 und 70 Tagen nach der Bestrahlung eine signifikant vermehrte Markierung von Endothelzellkernen, d. h. eine vermehrte Proliferationsrate dieser Zellen nachweisen. Ab 70 Tagen nach der Bestrahlung wurde eine Verminderung des Verhältnisses von Kapillaren zu Muskelfasern um 45% festgestellt.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung wurde in drei Phasen gegliedert: In den ersten zwei Tagen nach der Bestrahlung wird eine akute Reaktion beschrieben. Die folgenden 70 Tage wurden als "Latenzzeit" bezeichnet, da in diesem Zeitraum bei der Sektion und lichtmikroskopisch keinerlei Veränderungen beobachtet wurden. Mit dem Auftreten erster Perikardergüsse und erster histologischer Perikardveränderungen am 70. Tag nach der Bestrahlung beginnt die "Spätphase". Eine zeitliche Ab-

folge der in der Spätphase auftretenden Befunde wurde nicht beschrieben.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde folgende Pathogenese der Myokardveränderungen vermutet:

Durch die Bestrahlung wurde innerhalb der ersten 70 Tage eine Schädigung der Kapillarendothelien verursacht, die auch durch eine vermehrte Neubildung nicht ausgeglichen werden konnte. Diese Verminderung der Kapillarstrombahn führte zu einer chronischen Ischämie des Parenchyms und zur Fibrose des interstitiellen Bindegewebes (12, 13).

Zwei weitere, jüngere tierexperimentelle Arbeiten sollen kurz dargestellt werden:

Von Phillips et al. (41) wurde 1964 ein Teil des Herzens von 7 Hunden mit Einzeldosen von 5000 - 8019 R bestrahlt; drei davon in einem sagittalen, vier in einem frontalen Strahlengang. Es wurden das EKG und auch pathologische und histologische Befunde untersucht. Die Tiere wurden 70 Tage nach der Bestrahlung abgetötet. Bei der Sektion fand sich bei 2 Tieren ein Perikarderguß, bei vier Tieren eine Perikarditis. Der im Strahlengang liegende Anteil des Herzens war deutlich dunkelrot verfärbt. Histologisch wurden im Bereich des Myokards Ansammlungen von Erythrozyten und eine fokale Zerstörung der Muskelfasern mit einer Zunahme der kollagenen Fasern gesehen. Dieser fokale Herzmuskelschaden glich den Veränderungen nach einem Myokardinfarkt.

1971 wurde von Michaelson et al. (37) der gesamte Thorax von Hunden mit 1700 - 2100 R, zum Teil als Einzeldosis, zum Teil in vier je gleich großen Fraktionen bestrahlt. Nach bestimmten Zeitabständen wurden die Tiere abgetö-

tet und das Herz wurde histologisch untersucht. Ab 2-3 Monaten nach der Bestrahlung wurde eine Degeneration des Myokards festgestellt. Hämosiderin war diffus verteilt, die Wand des rechten Ventrikels war zum Teil hämorrhagisch. Ab 5-6 Monaten nach der Bestrahlung setzte eine fokale Zunahme des Bindegewebes ein, das immer mehr die Muskelfasern ersetzte.

4.6 VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON FAJARDO UND STEWART MIT DEN ERGEBNISSEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Die Ergebnisse von Fajardo und Stewart (15, 62) sind mit den unseren zwar am ehesten vergleichbar, doch sie unterscheiden sich in der Versuchsplanung, in der Häufigkeit und Schwere der beobachteten Erkrankung und bezüglich des zeitlichen Ablaufs:

In der Gruppe der mit 20 Gy bestrahlten Tiere wurde von Fajardo et al. bei 87% der Tiere histologisch eine Verdickung des Perikards festgestellt. 68% der Tiere hatten einen Perikarderguß. Die Hälfte der Tiere zeigte bei der Sektion Zeichen der Herztemponade und des Herzversagens.

In unserer Untersuchung waren in dieser Dosisgruppe alle Tiere klinisch erkrankt, hatten einen intrathorakalen Erguß und erreichten schließlich eine präfinales Stadium. Histologisch wurde von uns bei allen Tieren dieser Gruppe schwere Veränderungen am Epikard und am Myokard festgestellt.

Die Erkrankung scheint also in unserer Untersuchung sowohl häufiger als auch schwerwiegender zu sein.

Bei genauerem Vergleich der Häufigkeitsangaben für ein-

zelne Symptome muß aber die unterschiedliche zugrundeliegende Versuchsplanung bedacht werden:

Bei unseren Versuchen war der Zeitpunkt des Abtötens durch ein definiertes, präfinales Krankheitsbild bestimmt. Alle pathologischen und histologischen Befunde sind zwar nicht demselben Zeitpunkt, aber demselben klinischen Krankheitsbild zugeordnet und sind insofern miteinander vergleichbar. Fajardo et al. töteten die Versuchstiere über einen großen Zeitraum hinweg verteilt nach einem festen Zeitplan ab (1-134 Tage in 15 und 16, 1-660 Tage in 17), unabhängig vom Zustand der Tiere.

Ab dem 70. Tag nach der Bestrahlung wurden erste pathologische Befunde erhoben. Alle Tiere, die nach diesem Zeitpunkt getötet wurden, sind der "Spätphase" zugeordnet und werden als einheitliche Gruppe betrachtet. Die Möglichkeit, daß ein relativ kurze Zeit nach der Bestrahlung abgetötetes Tier (z.B. 70.-80. Tag) bei längerer Überlebenszeit andere Befunde gezeigt hätte, wird nicht berücksichtigt.

Fajardo et al. fanden erste Perikardergüsse wie auch erste histologische Veränderungen des Perikards 70 Tage nach der Bestrahlung. In unseren Versuchen war die Latenzzeit dieser Befunde deutlich länger: Nach einer Dosis von 20 Gy wurden am 91. Tag nach der Bestrahlung erstmals Ergüsse im Röntgenbild gesehen. Erste deutliche histologische Veränderungen wurden selbst nach einer höheren Dosis von 25 Gy nicht vor dem 91. Tag nach der Bestrahlung gefunden.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung erwies sich in unseren Versuchen als langsamer als von Fajardo et al. beschrieben.

Die von Fajardo et al. bei der Sektion beschriebenen Perikardergüsse wurden als Ursache der meist gleichzeitig vorhandenen Stauungszeichen wie Pleuraerguß, Ascites und Leberstauung gesehen. Bei unseren Sektionen zeigte sich dagegen, daß gerade bei den Tieren, die einen Perikarderguß und einen Pleuraerguß hatten, keine Leberstauung vorhanden war. Deshalb wird von uns vermutet, daß Pleura- und Perikarderguß eine direkte Reaktion der serösen Häute auf die Bestrahlung darstellen.

Daneben wurde von uns, bei Tieren, die nach niedrigen Dosen längere Zeit überlebt hatten, noch ein anderes Krankheitsbild beobachtet: Eine Stauung der Leber ohne gleichzeitig vorhandene Ergüsse. Die Ursache kann hier nur eine Rechtsherzinsuffizienz gewesen sein. Die Schädigung des Myokards ist bei unseren Tieren somit nicht nur histologisch, sondern auch klinisch, in Form der Insuffizienz nachweisbar.

Dieses Phänomen wurde jedoch weder von Fajardo et al. noch in anderer Tierexperimenten beobachtet.

Unsere histologischen Befunde zeigen, neben dem späteren Zeitpunkt des Auftretens, einige Abweichungen von den Ergebnissen, die Fajardo et al. beschrieben haben (11): Die Befunde am Epikard sind ähnlich, wenn auch bei unseren Beobachtungen der Schwerpunkt mehr auf dem subepikardialen, erythrozytenreichen Ödem als auf einer Vermehrung der kollagenen Fasern liegt.

Die Histologie des Myokards zeigt dagegen große Unterschiede: Fajardo et al. beschreiben eine fokale, interstitielle Fibrose. Bei unseren Tieren wurde eine fokale Zerstörung der Herzmuskelzellen ohne eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes festgestellt. Diese verschiedenen Erscheinungen wurden beide schon in anderen Arbeiten beschrieben: Phillips et al. (41) und

Michaelson et al. (37) führten beide ihre Versuche an Hunden durch. In der histologischen Untersuchung legte Michaelson das Schwergewicht seiner Beobachtungen auf eine Fibrose des Myokards, Phillips et al. dagegen auf eine Zerstörung von Herzmuskelzellen. Die Verschiedenheit der Befunde kann also nicht allein durch die Verschiedenheit der Versuchstiere bedingt sein.

Sowohl von Fajardo et al. als auch in der vorliegenden Arbeit wurde eine Verminderung der Kapillardichte festgestellt. Fajardo et al. gaben für die mit 20 Gy bestrahlten Tiere eine Verminderung des Verhältnisses von Kapillaren zu Muskelfasern um 45% an. Dies stimmt mit der von uns für diese Dosisgruppe errechneten Verminderung der Anzahl von Kapillaren pro Gesichtsfeld um 47% gut überein.

Schäden an Gefäßen wurden von Fajardo et al. nicht beschrieben, während wir in den stark veränderten Bereichen des Myokards oft einzelne, geschädigte Gefäße sahen.

Der Strahlendosis wird in beiden Arbeiten ein jeweils unterschiedlicher Einfluß zugemessen: Fajardo et al. fanden, daß der Grad der histologischen Veränderungen von der verabreichten Strahlendosis abhängig sei. Es wurde von ihnen die jeweils am schwersten veränderte Stelle, bzw. Schicht des Herzens beurteilt, ohne Berücksichtigung der Ausdehnung des Schadens. Ein Einfluß der Dosis auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung, bzw. auf die Länge des symptomfreien Intervalls wurde nicht näher beschrieben.

In unseren Experimenten war der Zusammenhang genau umgekehrt: Der Zeitraum bis zum Auftreten erster Symptome sowie die Überlebenszeit der Tiere zeigten große Variationen und waren von der Strahlendosis abhängig. Das

Ausmaß der histologischen Veränderungen sowie auch der präfinale klinische Zustand der Tiere zu diesem Zeitpunkt waren bei allen Dosisgruppen ungefähr gleich (Abb. 50).

Der von uns dargestellte zeitliche Verlauf der Erkrankung und ihre Häufigkeit in niedrigen Dosisgruppen entsprechen eher den Ergebnissen klinischer Studien als die von Fajardo et al. berichteten. Dennoch ist die Erkrankung beim Patienten viel seltener und hat oft längere Latenzzeiten als in unseren oder anderen Versuchen. Ein Grund dafür ist sicher der unterschiedliche Volumenanteil des Herzens, der jeweils bestrahlt wurde. Im Versuch wurde immer die Bestrahlung des gesamten Herzens angestrebt. Beim Patienten dagegen liegt, je nach dem eigentlichen Ziel der Strahlentherapie, nur ein größerer oder kleinerer Teil des Herzens im Strahlengang. Stewart et al. haben errechnet, daß bei der Bestrahlung eines Mammakarzinoms ungefähr 20-30%, bei Behandlung eines Morbus Hodgkin ungefähr 50-60% des gesamten Herzvolumens mitbestrahlt werden (51). Es ist naheliegend, daß die funktionelle Beeinträchtigung des Herzens durch einen Strahlenschaden um so später und schwächer in Erscheinung tritt, je kleiner der bestrahlte Anteil am gesamten Organ ist.

Schwerpunkt der experimentellen Arbeiten von Fajardo und Stewart ist die Beschreibung der Morphologie. Die von ihnen dargestellten histologischen Befunde der Versuchstiere sind fast identisch mit den Befunden der von ihnen untersuchten Patienten. Daraus wird geschlossen, daß auch Entstehung und Verlauf der Erkrankung bei Versuchstieren und Patienten ähnlich sind.

Die histologischen Ergebnisse unserer Arbeit weichen von den Beobachtungen, die Fajardo und Stewart am Tier und am Patient gemacht haben, deutlich ab. Es finden sich dagegen weitgehende Gemeinsamkeiten mit den histologischen Befunden die Schweizer 1924 (47), bei allerdings nur einer einzigen Patientin beschrieben hat: Schweizer beschrieb ebenfalls eine schollige Degeneration der Herzmuskelfasern bis hin zur völligen Entleerung der Sarkolemmschläuche, ohne eine wesentliche Vermehrung der Bindegewebsfasern.

Im Gegensatz zu Fajardo et al. wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, neben Pathologie und Histologie den klinischen Verlauf der Erkrankung durch genaue Beobachtung der Tiere und durch regelmäßige Röntgenaufnahmen des Thorax zu erfassen. Der so beschriebene Verlauf läßt sich, soweit beim Tier beobachtbar, mit den in der Literatur beschriebenen Symptomen der Patienten vereinbaren.

Der Endpunkt der klinischen Beobachtungen war ein regelmäßig auftretendes, präfinales Krankheitsbild. Das Erreichen dieses Krankheitsbildes wurde als quantitatives Kriterium für die Strahlenwirkung am Herz gewählt. Anhand dieses Kriteriums konnten verschiedene Dosisgruppen untereinander verglichen werden. Es ist auch geeignet, in weiteren Versuchen die Wirkung von fraktionierter Bestrahlung oder von einer kombinierten Behandlung mit Cytostatika und Bestrahlung zu untersuchen.

In den Arbeiten von Fajardo und Stewart wurden keine klinischen Beobachtungen angestellt. Aber auch die anderen in ihren Arbeiten erhobenen Befunde sind zum Vergleich verschiedener Dosis- oder Therapiegruppen nicht gut geeignet:

Die Tiere wurden zu willkürlich gewählten Zeitpunkten innerhalb eines größeren Zeitraums abgetötet. Innerhalb einer Dosisgruppe oder Behandlungsgruppe finden sich also immer Tiere mit ganz unterschiedlich langen Überlebenszeiten. Die pathologischen und histologischen Befunde einer Gruppe werden zu verschiedenen, eigentlich nicht vergleichbaren Zeitpunkten gewonnen.

Quantitative Angaben über das Vorhandensein bestimmter Befunde in derart zusammengesetzten Gruppen sind nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestrahlung des Rattenherzens führte klinisch zu einer zunehmend schweren Dyspnoe mit Flankenatmung und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis hin zu einem präfinalen Krankheitsbild. Bei der Sektion der erkrankten Tiere und bei regelmäßig durchgeführten Röntgenaufnahmen des Thorax fanden sich ausgedehnte Perikard- und Pleuraergüsse. Histologisch war das Perikard verdickt und ödematös. Der eindrucksvollste histologische Befund war eine fokale Degeneration und Zerstörung des Myokards, ohne eine Vermehrung kollagener Fasern. Dieser Herzmuskelschaden war bei allen Dosisgruppen von 15 bis 40 Gy in erheblichem Ausmaß vorhanden. Gleichzeitig war die Dichte der Kapillaren, in Abhängigkeit von der Strahlendosis, vermindert.

Klinische Krankheitszeichen wurden auch bei Tieren beobachtet, die nur mit 10 Gy bestrahlt worden waren. Alle mit mindestens 20 Gy bestrahlten Tiere erreichten einen präfinalen Zustand. Die LD-50 muß also unter 20 Gy liegen.

Die Latenzzeit klinischer Symptome war bei 15 Gy über ein Jahr lang, nahm mit zunehmender Dosis jedoch erheblich ab.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. M.K. Ali, K.G. Khalil, L.M. Fuller, R.D. Leachman, M.P. Sullivan, K.K. Loh, J.F. Gamble, C.D. Shullenberger:
Radiation-Related Myocardial Injury; Management of Two Patients
Cancer 38: 1941-1946, 1976
2. R.E. Botti, T.E. Driscoll, O.H. Pearson, J.C. Smith:
Radiation Myocardial Fibrosis Simulating Constrictive Pericarditis
Cancer 22: 1254-1261, 1968
3. R. Byhardt, K. Brace, J. Ruckdeschel, P. Chang, R. Martin, P. Wiernik:
Dose and Treatment Factors in Radiation-Related Pericardial Effusion Associated with the Mantle Technique for Hodgkin's Disease
Cancer 33: 795-802, 1975
4. O. Bucher:
Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern, 1967
5. M. Catterall, W. Evans:
Myocardial Injury from Therapeutic Irradiation
Brit. heart J. 22: 168-174, 1960

6. M. Catterall:
The Effect of Radiation upon the Heart
Brit. J. Radiol. 33: 159-164, 1960
7. H.C. Churchill-Davidson:
A Practice of Anaesthesia
Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd. London, 1978
8. K.E. Cohn, J.R. Stewart, L.F. Fajardo, E.W. Hancock:
Heart Disease Following Radiation
Medicine 46, No 3: 281-298, 1967
9. E.S. Emery, B. Gordon:
The Effect of Roentgenotherapy on the Human Heart
Amer. J. med. Sci.: 884-887, 1925
10. L.F. Fajardo, J.R. Stewart, K.E. Cohn:
Morphology of Radiation Induced Heart Disease
Arch. Path. 86: 512-519, 1968
11. L.F. Fajardo, J.R. Stewart:
Experimental Radiation-Induced Heart Disease
Amer. J. Path. 59, No 2: 299-316, 1970
12. L.F. Fajardo, J.R. Stewart:
Capillary Injury Preceding Radiation-Induced Myocardial Fibrosis
Radiology 101: 429-433, 1971
13. L.F. Fajardo, J.R. Stewart:
Pathogenesis of Radiation-Induced Myocardial Fibrosis
Lab. Invest. 29, No 2: 244-257, 1973

14. L.F. Fajardo, J.R. Stewart:
Radiation-Induced Heart Disease. Human and Experimental Observations. In Drug-Induced Heart Disease, M.R. Bristow (Ed.). Elsevier, North Holland Biomedical Press 1981, pp. 241-260
15. L.F. Fajardo:
Radiation-Induced Coronary Artery Disease
Chest 71, No 5: 563-564, 1977
16. H. Faust:
Nachgewiesene schwere Schädigung des Perikards nach Röntgentiefenbestrahlung der Präkordialgegend
Strahlentherapie 43: 749-756, 1932
17. S.B. Field, A. Michailowsli:
Endpoints for Damage to Normal Tissues
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 5: 1185-1196, 1979
18. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag, Mannheim 1980
19. J.M. Haas:
Symptomatic Constrictive Pericarditis Developing 45 Years after Radiation Therapy to the Mediastinum
Am. Heart J. 77 No 1: 89-85, 1969
20. E. Hagemann, G. Schmidt:
Ratte und Maus; Versuchstiere in der Forschung
Walter de Gruyter, Berlin 1960

21. F.W. Hartmann, A. Bollinger, H.F. Doub, F.J. Smith:
Heart Lesions Produced by the Deep X Ray: An Experimental and Clinical Study
Bull. Hopkins Hosp. 41: 36-61, 1927
22. R. Hebel, M. W. Stromberg:
Anatomy of the Laboratory Rat
The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1976
23. H. Huff, E.M. Sanders:
Coronary-Artery Occlusion after Radiation
N. Engl. J. Med 268: 780, 1972
24. A. Jones, J. Wedgwood:
Effects of Radiations on the Heart
Br. J. Radiol. 33: 138-158, 1960
25. K. Jung, R. Neumann, A. Lun, R. Pohle, E. Nugel:
Increased Creatine Kinase BB Activity in Rat Plasma Induced by Hypoxie
Enzyme 25: 60-63, 1980
26. A.R. Kagan, D.L. Morton, M.D. Hafermann, R.E. Johnson:
Evaluation and Management of Radiation-Induced Pericardial Effusion Radiology 92: 632-634, 1969
27. K.K. Kane:
A Review of Enzyme Catabolism
Annals Clin. Lab. Sci. 7: 318-329, 1977

28. A.J. van der Kogel:
Late Effects of Radiation on the Spinal Cord: Dose
Effect Relationships and Pathogenesis.
Publication of the Radiobiological Institute of the
Organization for Health Research TNO, Rijswijk, The
Netherlands
29. R.A.M. Lawson, W.M. Ross, R.G. Gold, A. Blesovsky,
W.C. Barnsley:
Postradiation Pericarditis
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 841-847, 1972
30. J.E. Leach, K. Sugiura:
The Effect of High Voltage Roentgen Rays on the He-
art of Adult Rats
Amer. J. Roentgenol. 45: 414-425, 1941
31. J.E. Leach, K. Sugiura:
Late Effects of High Voltage Roentgen Rays on the
Heart of Adult Rats
Amer. J. Roentgenol. 48: 81-87, 1942
32. A.S.Y. Leong, I.J. Forbes, T. Ruzic:
Radiation-Related Coronary Artery Disease in Hodg-
kin's Disease
Aust. New Zeal. J. Med 9: 423-425, 1979
33. C.A. Macleod, H. Schwartz, D.B. Linton:
Constrictive Pericarditis Following Radiation The-
rapy
JAMA 207 No 12: 2281-2282, 1969

34. R.G. Martin, J.C. Ruckdeschel, P. Chang, R. Byhardt, R.J. Bouchard, P.H. Wiernik:
Radiation-Related Pericarditis
Am. J. Cardiol. 35: 216-220, 1975

35. D.S. Masland, C.T. Rotz, J.H. Harris:
Postradiation Pericarditis with Chronic Pericardial Effusion
Ann. Int. Med. 69 No 1: 97-102, 1968

36. R.A. McReynolds, G.L. Gold, W.C. Roberts:
Coronary Heart Disease after Mediastinal Irradiation for Hodgkin's Disease
Am J. Med 60: 39-45, 1976

37. S.M. Michaelson, B.F. Schreiner:
Cardiopulmonary Effects of Upper-Body X Irradiation in the Dog
Radiat. Res. 47: 168-181, 1971

38. D.L. Morton, D.L. Glancy, W.K. Joseph, P.C. Adkins:
Management of Patients with Radiation-Induced Pericarditis with Effusion
Chest 64, No 3: 291-297, 1973

39. F.M. Muggia, P.A. Cassileth:
Constrictive Pericarditis Following Radiation Therapy
Am. J. Med. 44: 116-123, 1968

40. D. Neumeier, M. Knedel, U. Würzburg, N. Heinrich, H. Lang:
Immunologischer Nachweis von CK MB im Serum beim Myokardinfarkt
Klin. Wochenschr. 53: 329-335, 1975

41. S.J. Phillips, A.J. Reid, R. Rugh:
Electrocardiographic and Pathologic Changes after
X-Irradiation in Dogs
Am. Heart J. 68 No 4: 524-533, 1964

42. T. Phillips, G. Rosby:
Time-Dose Relationships in the Mouse Esophagus
Radiol. 113: 435-440, 1974

43. R.H. Pierce, M.D. Haferman, A.R. Kagan:
Changes in the Transverse Cardiac Diameter
Following Irradiation for Hodgkin's Disease
Radiol. 93: 619-624, 1969

44. D.L. Rodgers:
Precocious Myocardial Infaction after Radiation
Treatment for Hodgkin's Disease
Chest 70 No 5: 675-677, 1976

45. E. Rubin, J. Camara, D.M. Gravzel, F.G. Zak:
Radiation-Induced Cardiac Fibrosis
Am. J. Med 34: 71-75, 1963

46. J. Sabrazes, P. Riviere:
Recherches sur l'action biologique des rayons X
C.R. Acad. Sci. 124: 979, 1897

47. E. Schweizer:
Über spezifische Röntgeschädigungen des Herzmus-
kels
Strahlentherapie 18: 812-828, 1924

48. I. Steinberg:
Effusive-Constrictive Radiation Pericarditis
Am. J. Cardiol. 19: 434-439, 1967
49. J.R. Stewart, K.E. Cohn, L.F. Fajardo, E.W. Hancock, H.S. Kaplan:
Radiation-Induced Heart Disease. A Study of 25 Patients
Radiol. 89: 302-310, 1967
50. J.R. Stewart, L.F. Fajardo, K.E. Cohn, V. Page:
Experimental Radiation-Induced Heart Disease in Rabbits
Radiol. 91: 814-817, 1968
51. J.R. Stewart, L.F. Fajardo:
Dose Response in Human and Experimental Radiation-Induced Heart Disease. Application of the Nominal Standard Dose Concept
Radiol. 99: 403-408, 1971
52. J.R. Stewart, L.F. Fajardo:
Radiation-Induced Heart Disease, Clinical and Experimental Aspects
Radiol. Clin. N. Am. 9: 511-531, 1971
53. H.L. Stone, V.S. Bishop, A.C. Guyton:
Progressive Changes in Cardiovascular Function after Unilateral Heart Irradiation
Am. J. Physiol. 206: 289-293, 1964
54. G.P. Tracy, D.E. Brown, L.W. Johnson, A.J. Gottlieb:
Radiation-Induced Coronary Artery Disease
JAMA 228: 1660-1662, 1974

55. J.M. Vaeth, L.Z. Feigenbaum, M.D. Merrill:
Effects of Intensiv Radiation on the Human Heart
Radiol. 76: 755-762, 1961
56. A.S. Warthin, E.A. Pohle:
The Effect of Roentgen Rays on the Heart I
JAMA 89, No 22: 1825-1829, 1927
57. A.S. Warthin, E.A. Pohle:
The Effects of Roentgen Rays on the Heart
Arch. Intern. Med. 43: 15-34, 1929
58. T. Yeung, J.W. Hopewell:
Radiation effects on the rat heart
C.R.C. Normal Tissue Research Group (University of
Oxford), Annual Report 1981/1982

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K.R. Trott danke ich für die Überlassung des Themas und für die Anleitung und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt weiter der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg, deren Einrichtungen ich benutzen durfte.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Arbeit.

Wesentliche Anregungen für die Erarbeitung der Methode verdanke ich Herrn Dr. Z. Kizsel, Radiologische Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Fräulein C. Faltermayr, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung danke ich für Ihre Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Die angiographischen Darstellungen, die auf Abb. 9, 10 und 11 zu sehen sind, wurden in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. W. Erhardt, Institut für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität, durchgeführt.

Das Computertomogramm des Rattenthorax (Abb. 14) verdanke ich Herrn Dr. Mayr, Radiologische Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

LEBENS LAUF

Am 27. März 1959 wurde ich, Susanne Lauk, geborene Schultz-Hector als zweite Tochter des Hans-Joachim Schultz-Hector und seiner Frau Dr. Marianne Schultz-Hector, geborene Hector in München geboren.

Mein Vater ist heute als leitender Angestellter der Daimler Benz AG, meine Mutter als Stadträtin der Stadt Stuttgart tätig.

In Stuttgart habe ich von 1964 bis 1977 Grundschule und Gymnasium besucht.

1977 begann ich an der Universität Hohenheim Medizin zu studieren, wechselte 1978 nach Freiburg und 1980 an die Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

In München legte ich im Herbst 1983 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Im November 1983

